

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri SIMONNET

Docteur ès Sciences naturelles,

Professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,

Chef du Laboratoire de Physiologie du Centre de Prophylaxie mentale
de la Seine (Hôpital Henri-Rousselle).

Ex-Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine (Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu).

Né à Meudon (S.-et-O.), le 7 août 1891.

**LE ROLE
DE L'HORMONE FOLLICULAIRE
EN PHYSIOLOGIE NORMALE
ET PATHOLOGIQUE**

*ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE*

Président : M. P. CARNOT, Professeur.

**MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)**

1936

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri SIMONNET

Docteur ès Sciences naturelles,

Professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,

Chef du Laboratoire de Physiologie du Centre de Prophylaxie mentale
de la Seine (Hôpital Henri-Rousselle).

Ex-Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine (Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu).

Né à Meudon (S.-et-O.), le 7 août 1891.

**LE ROLE
DE L'HORMONE FOLLICULAIRE
EN PHYSIOLOGIE NORMALE
ET PATHOLOGIQUE**

*ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE*

Président : M. P. CARNOT, Professeur.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1936

I. — Professeurs

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie en matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEU-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
AMELINE.....	Pathologie chirurgi- cale.	LELONG.....	Pathologie médicale.
BARIÉTY.....	Pathologie médicale.	LEMAIRE.....	Pathologie expéri- mentale.
BÉNARD (HENRI)..	Pathologie médicale.	LEVEUF.....	Pathologie chirurgi- cale.
BERNARD (ÉTIENNE).	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY.....	Pharmacologie.
BESANÇON (JUSTIN)..	Hydrologie.	LÉVY-VALENSI ..	Neurologie et Psy- chiatry.
BOULIN.....	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX.....	Pathologie chirurgi- cale.
BULLIARD.....	Histologie.	MOLLARET.....	Pathologie médicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.	MOREAU.....	Pathologie médicale.
CHEVALLIER.....	Pathologie médicale.	MOULONGUET...	Pathologie chirurgi- cale.
COSTE.....	Pathologie médicale.	MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.	OBERLING.....	Anatomie pathologi- que.
FEY.....	Urologie.	PETIT-DUTAILLIS...	Pathologie chirurgi- cale.
FUNCK.....	Pathologie chirurgi- cale.	PIÉDELIEVRE... ..	Médecine légale.
GALLIARD.....	Parasitologie.	PORTES.....	Obstétrique.
GASTINEL.....	Bactériologie.	RENARD.....	Ophthalmologie.
DE GAUDART D'ALLAINES ...	Pathologie chirurgi- cale.	RICHET.....	Physiologie.
DE GENNES.....	Pathologie médicale.	SANNIÉ.....	Chimie biologique.
GAYET.....	Physiologie.	SÈNÈQUE.....	Pathologie chirurgi- cale.
GIROUD.....	Histologie.	TROISIER.....	Pathologie expéri- mentale.
HAGUENAU.....	Pathologie médicale.	TURPIN.....	Pathologie médicale.
HALPHEN.....	Oto-rhino-laryngolo- gie.	VIGNES.. ..	Obstétrique.
HAZARD.....	Pharmacologie.	WILMOTH.....	Pathologie chirurgi- cale.
HUGUENIN.....	Anatomie pathologi- que.		
JOANNON.....	Hygiène.		
LABBÉ (HENRI)... ..	Chimie biologique.		
LACOMME.....	Obstétrique.		
LANTUÉJOUL....	Obstétrique.		
LAROCHE (Guy)..	Pathologie médicale.		

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgi- cale.	LEROUX.....	Anatomie pathologi- que.
BUSQUET.....	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	PHILIBERT... ..	Bactériologie.

IV. — *Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent*

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.....	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.....		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER....	
CHIRAY.....		HEITZ-BOYER..	
DONZELOT.....		MOURE.....	
DUVOIR.....		QUENU.....	
LIAN		SCHWARTZ....	
PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.....		VELTER.....	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.....	
LE LORIER.....	
LÉVY-SOLAL...	
METZGER	

V. — *Chargés de cours*

CHAILLEY-BERT, agrégé....	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES MAÎTRES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CARNOT

Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de Clinique médicale à la Faculté,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,

En hommage de respectueuse admiration pour votre magistral enseignement et les beaux exemples d'adaptation du laboratoire à la clinique que vous m'avez donnés durant mon séjour dans votre Service.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. SAINTON

Médecin honoraire de l'Hôtel-Dieu.

Grâce à votre compréhension de la Pathologie comparée et à votre incomparable maîtrise en Endocrinologie, vous m'avez permis d'apprendre ce qui sépare et ce qui unit l'expérimentation et la clinique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. BARRIER

Membre de l'Académie de Médecine,
Inspecteur général honoraire des Ecoles vétérinaires ;

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LECLAINCHE

Membre de l'Institut,
Directeur de l'Office international des Epizooties,
Directeur honoraire au Ministère de l'Agriculture,
Inspecteur général honoraire des Ecoles vétérinaires ;

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. VALLÉE

Membre de l'Académie de Médecine,
Inspecteur général honoraire des Services vétérinaires,
Directeur honoraire des Ecoles vétérinaires ;

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. NICOLAS

Inspecteur général des Ecoles vétérinaires,

En témoignage de respectueux dévouement.

A MES COLLÈGUES :

MONSIEUR LE DOCTEUR H. VIGNES

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine,
Accoucheur des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR H. BÉNARD

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine,
Directeur de l'Institut de la Vaccine,
Médecin de l'Hôtel-Dieu.

MONSIEUR LE DOCTEUR GUY-LAROCHE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Tenon.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. BRESSOU

Directeur de l'Ecole vétérinaire d'Alfort.

ET MES COLLÈGUES DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES AMIS :

LUCIEN BROUHA

Professeur à la Faculté de Médecine de Liège.

JEAN MORNARD

Médecin à Saint-Pierre-de-Maillé (Vienne)

LOUIS BLANCHARD

Sous-chef de Secteur au Service vétérinaire sanitaire
du département de la Seine.

CHARLES MEDYNSKI

Docteur-vétérinaire à Paris

A MES CAMARADES DES HÔPITAUX :

LE DOCTEUR J. CAROLI

Médecin des Hôpitaux.

LE DOCTEUR R. CACHERA

Médecin des Hôpitaux.

LE DOCTEUR A. BUSSON

Assistant à l'Hôpital Saint-Antoine

LE DOCTEUR P. BARBÉ

Médecin au Mans.

ET MES CAMARADES DE LA SALLE DE GARDE DE L'HÔTEL-DIEU
(1932-1934)

TABLE DES MATIÈRES

AVERTISSEMENT	1
---------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

DÉFINITION DE L'HORMONE FOLLICULAIRE

I. — DÉFINITION PHYSIOLOGIQUE ET ENDOCRINOLOGIQUE.....	3
1. Critères de l'endocrinie ovarienne.....	3
2. Les actions physiologiques de la folliculine.....	5
3. Spécificité d'action de la folliculine.....	6
4. Hormones ovariennes autres que la folliculine.....	6
II. — DÉFINITION PHARMACODYNAMIQUE	7
A. Remarques générales sur les tests pharmacologiques de la folliculine	7
B. Le test d'Allen et Doisy (kératinisation de l'épithélium vaginal).	8
1. Spécificité de la réaction.....	9
2. Conditions de précision du titrage.....	11
Conditions relatives à l'animal réactif.....	11
a) Espèce animale	11
b) Age	11
c) Individualité, poids	11
d) Conditions d'entretien	12
e) Réactions œstrales aberrantes.....	13
Conditions relatives au titrage proprement dit.....	14
a) Voie d'administration	14
b) Véhicule	16
c) Fractionnement des doses et rythme des injections.....	17
3. Principe du titrage proprement dit.....	17
C. Les autres tests.....	22
1. Test de Doisy et Curtis (formation du canal vaginal)... ..	22
2. Test de Fluhmann (mucification vaginale).....	22
3. Test basé sur le développement pondéral des organes génitaux (utérus)	23
4. Test de Blotvogel (action sur les cellules chromaffines). ..	23
5. Test de Juhn et Gustavson (action sur le plumage).....	24
6. Test basé sur le développement de l'ovopositeur des Poissons	25
Réactions colorées. Spectro-photométrie.....	25

III. — DÉFINITION CHIMIQUE	26
Les grandes étapes de l'isolement de la folliculine.....	26
A. Substances œstrogènes définies	28
1. <i>Folliculines proprement dites</i>	28
a) Oxycétones plus ou moins saturées.....	28
b) Hydrate de folliculine	30
c) Dihydrofolliculine	31
Réactions colorées	31
Nature chimique et structure moléculaire.....	33
2. <i>Substances œstrogènes synthétiques</i>	39
a) Dérivés du phénanthrène.....	39
b) Dérivés de l'anthracène.....	39
c) Autres substances	40
3. <i>Activité et structure</i>	41
B. Rapports entre la folliculine et d'autres principes organiques...	46
1. <i>Folliculine et hormones sexuelles</i>	46
a) Relations entre les hormones femelles.....	46
b) Folliculine et hormones mâles.....	48
2. <i>Folliculine et substances cancérigènes</i>	52
3. <i>Substances mères de la folliculine, rapports avec les stérols</i>	53

DEUXIÈME PARTIE

LES TRAVERSÉES DE LA FOLLICULINE

CHAPITRE I. — Origine de la folliculine.....	60
I. — FORMATIONS GÉNITALES	60
A. Rôle de l'ovaire	60
1. <i>La folliculine ovarienne en dehors de la gravidité</i>	60
a) Le liquide folliculaire et les follicules de de Graaf.	60
b) Le corps jaune	61
c) Le stroma ovarien	62
d) Lieu de formation de la folliculine dans l'ovaire...	63
2. <i>La folliculine ovarienne durant la gravidité</i>	64
B. Rôle de l'œuf.....	66
1. <i>Le fœtus</i>	66
2. <i>Le liquide amniotique et le liquide allantoïdien</i>	67
3. <i>Le placenta</i>	67
C. Rôle du testicule.....	68
II. — FORMATIONS EXTRA-GÉNITALES CHEZ LES MAMMIFÈRES.....	69
III. — FORMATIONS DIVERSES	70
1. <i>Néoplasmes</i>	70
2. <i>Animaux inférieurs</i>	70
3. <i>Végétaux</i>	70
4. <i>Microbes</i>	71
IV. — LA FOLLICULINE DANS LES SUBSTANCES ALIMENTAIRES.....	72

CHAPITRE II. — Circulation et élimination de la folliculine.....	73
I. — LA FOLLICULINE DANS LE SANG ET LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.	73
1. <i>Dans le sang</i>	73
2. <i>Dans le liquide céphalo-rachidien</i>	74
3. <i>Etat de la folliculine dans le sang</i>	74
II. — VOIES D'ÉLIMINATION DE LA FOLLICULINE	75
1. <i>La folliculine dans l'urine</i>	75
a) Taux de la folliculine urinaire.....	75
b) Folliculine urinaire et folliculine sanguine.....	77
c) Etat de la folliculine dans l'urine.....	78
2. <i>La folliculine dans les fèces</i>	78
3. <i>La folliculine dans le lait</i>	79
4. <i>La folliculine dans les sucs digestifs</i>	79
III. — LA FOLLICULINE EST-ELLE DÉTRUITE DANS L'ORGANISME ?.....	80
CHAPITRE III. — Formation de la folliculine.....	84

TROISIÈME PARTIE

RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE LA FOLLICULINE

Première section.

Action sur les organes, les appareils et les fonctions.

CHAPITRE I. — Action de la folliculine sur le tractus génito-mammaire	87
A. Durant la période infantile et pubérale.....	87
1. <i>Action sur le vagin</i>	87
2. <i>Action sur l'utérus et les trompes</i>	88
3. <i>Action sur l'ovaire</i>	88
4. <i>Action sur la glande mammaire</i>	89
B. Durant l'état adulte.....	90
1. <i>Action de la folliculine sur les voies génitales</i>	90
a) Vagin	90
Le cycle vaginal chez les Primates.....	91
Variations cycliques du tégument sexuel du Singe....	93
Action de la folliculine sur le cycle vaginal.....	94
b) Utérus	95
Réactions morphologiques	96
Action de la folliculine sur la contractilité utérine....	97
c) Trompes utérines	99
2. <i>Action de la folliculine sur l'ovaire</i>	100
Action de l'utérus sur l'ovaire.....	101
3. <i>Action de la folliculine sur la glande mammaire</i>	102
a) Action de la folliculine sur le développement de la glande mammaire	102
b) La folliculine est-elle à elle seule capable de provoquer la sécrétion lactée ?.....	104
c) Action de la folliculine sur la lactation.....	105
d) Action de la lactation sur l'activité ovarienne.....	105
Annexe. — Action de la folliculine sur le tractus génital des Vertébrés non Mammifères.....	106

CHAPITRE II. — Folliculine et glandes endocrines.....	107
Remarques générales	107
I. — HYPOPHYSE	108
A. L'hypophyse au cours de la vie génitale.....	108
B. Action de l'ovaire sur l'hypophyse.....	109
1. <i>Effets de l'ovariectomie</i>	109
a) Modifications anatomiques	109
b) Modifications d'activité sécrétoire.....	110
2. <i>Compensation, par la folliculine, des effets de l'ovariectomie</i>	111
3. <i>Effets des fortes doses de folliculine</i>	112
4. <i>Sens de l'action de la folliculine sur la fonction endocrine de l'antéhypophyse</i>	114
C. Action de l'hypophyse sur l'ovaire et plus particulièrement sur la formation de folliculine.....	116
1. <i>Effets de l'hypophysectomie</i>	116
2. <i>Effets de l'injection d'extrait antéhypophysaire gonadotrope</i>	116
D. Faits pathologiques	117
E. L'interrelation hypophyso-ovarienne	117
Centre nerveux sexuel	119
II. — CORPS THYROÏDE	119
A. Le corps thyroïde au cours de la vie génitale.....	119
B. Action de l'ovaire sur le corps thyroïde	120
1. <i>Effets de l'ovariectomie</i>	120
2. <i>Compensation des effets de l'ovariectomie et effets des fortes doses de folliculine sur la thyroïde</i>	120
C. Action du corps thyroïde sur l'ovaire.....	121
D. Faits pathologiques	122
E. Mécanisme des rapports thyro-ovariens.....	123
III. — GLANDES PARATHYROÏDES (FOLLICULINE ET CALCÉMIE).....	123
A. La calcémie au cours de la vie génitale.....	123
B. Influence de l'ovariectomie sur la calcémie.....	123
C. Action de la folliculine sur la calcémie.....	124
1. <i>Sujets normaux</i>	124
2. <i>Sujets parathyroïdectomisés</i>	124
D. Action de la parathyroïde sur la fonction ovarienne.....	125
E. Nature de la relation ovaro-parathyroïdienne.....	125
IV. — PANCRÉAS ENDOCRINE (FOLLICULINE ET GLYCO-RÉGULATION).....	125
A. Glyco-régulation au cours de la vie génitale.....	125
B. Influence de l'ovaire sur la fonction endo-pancréatique....	126
1. <i>Effets de l'ovariectomie</i>	126
2. <i>Action de la folliculine sur la glycémie</i>	126

3. La folliculine dans le diabète spontané et le diabète expérimental	127
C. Influence de l'insuline sur la formation de folliculine.....	128
D. Nature des rapports ovaro-pancréatiques.....	127
V. — CAPSULES SURRÉNALES	129
A. La surrénale au cours de la vie génitale.....	129
B. Action de l'ovaire sur la surrénale.....	130
1. Effets de l'ovariectomie	130
2. Influence de la folliculine sur la surrénale.....	130
C. Action de la surrénale sur l'ovaire.....	130
1. Effets de la surrénalectomie.....	130
2. Action des hormones de la surrénale.....	131
a) Adrénaline	131
b) Cortine	131
D. Faits pathologiques	132
E. Nature des rapports ovaro-surrénaliens.....	132
VI. — EPIPHYSE	133
VII. — THYMUS	133
VIII. — RATE	134
IX. — FOLLICULINE ET CORPS JAUNE.....	134
CHAPITRE III. — Actions diverses.....	137
A. Action sur les métabolismes.....	137
1. Métabolisme de base.....	137
a) Variations du métabolisme de base au cours du cycle ovarien	137
b) Faits pathologiques	137
c) Influence de la folliculine.....	138
2. Métabolisme azoté (métabolisme de la créatine).....	139
3. Métabolisme glucidique	140
4. Métabolisme lipidique	140
5. Métabolisme minéral	141
B. Action sur les appareils.....	141
1. Appareil circulatoire	141
Coagulabilité sanguine	142
Formule sanguine	142
pH et réserve alcaline.....	142
2. Appareil respiratoire	142
3. Appareil digestif	142
4. Sécrétions	142
5. Système nerveux	143
6. Peau et phanères.....	143
Pigment	143
Système pileux	144
Plumage	144
C. Instinct sexuel	144

D. Activité spontanée	146
E. Croissance, métamorphose, végétaux.....	147
F. Actions diverses	148
1. <i>Lipase</i>	148
2. <i>Choc anaphylactique</i>	148
3. <i>Toxine tétanique</i>	148
4. <i>Syphilis expérimentale</i>	148
CHAPITRE IV. — Régulation de la sécrétion et mode d'action de la folliculine	149
A. Facteurs régulateurs	149
1. <i>Système nerveux</i>	149
2. <i>Système endocrinien</i>	149
B. Mode d'action	150
 <i>Deuxième section.</i> <i>La folliculine au cours de la vie génitale de la femme.</i> 	
CHAPITRE I. — Période infantile et puberté	152
1. <i>La crise génitale du nouveau-né</i>	152
2. <i>Période infantile et prépubérale</i>	155
3. <i>Puberté</i>	156
a) <i>Définition de la puberté</i>	156
b) <i>Puberté proprement dite</i>	157
CHAPITRE II. — Etat adulte, en dehors de la grossesse	162
I. — LE CYCLE ŒSTRAL ET LE CYCLE MENSTRUEL	162
A. Le cycle œstral chez les Mammifères.....	162
B. Le cycle œstral chez la Femme.....	165
<i>La folliculine au cours du cycle menstruel</i>	165
1. <i>Folliculine urinaire</i>	165
a) <i>Élimination totale</i>	165
b) <i>Variations de l'élimination</i>	165
2. <i>Le cycle de la folliculinémie</i>	166
3. <i>Place de l'ovulation dans le cycle menstruel</i>	167
C. Rapports entre le cycle œstral et le cycle menstruel.....	169
II. — RÔLE DE LA FOLLICULINE DANS LA MENSTRUATION.....	172
A. Les types de menstruation.....	172
1. <i>Définition de la menstruation</i>	172
2. <i>Menstruation anovulaire</i>	173
3. <i>Hémorragie d'ovulation</i>	175
B. Mécanisme hormonal de la menstruation.....	176
1. <i>Rôle de l'ovaire</i>	176
2. <i>Rôle des hormones ovariennes</i>	177
a) <i>Hormone lutéinique</i>	177
b) <i>Folliculine</i>	178

c) Caractères de l'hémorragie provoquée par la folliculine. Rôle du corps jaune.....	181
3. Rôle d'autres formations glandulaires : antéhypophyse.....	182
C. Conclusions	183
CHAPITRE III. — Grossesse.....	185
A. La folliculine durant la grossesse.....	185
1. <i>Élimination urinaire</i>	185
2. <i>Folliculine sanguine</i>	187
3. <i>Origine de la folliculine formée durant la grossesse</i>	188
4. <i>Nature chimique de la folliculine éliminée pendant la grossesse</i>	188
B. Rôle de la folliculine durant la grossesse.....	189
1. <i>Action sur la mère</i>	189
a) Action sur la ceinture pelvienne.....	190
b) Rôle de la folliculine dans la mucification vaginale....	190
2. <i>Rôle de la folliculine dans le déclanchement du travail</i>	190
3. <i>Action sur le fœtus</i>	192
a) Développement	192
b) Déterminisme du sexe.....	192
CHAPITRE IV. — Ménopause.....	194
A. Ménopause naturelle.....	194
1. <i>Taux de la folliculine</i>	194
2. <i>Signification des variations du taux de la folliculine</i>	195
3. <i>Origine de ces variations</i>	196
B. Ménopause artificielle	197
CHAPITRE V. — Sénilité.....	198

Troisième section.

Folliculine et hormone mâle.

CHAPITRE I. — La folliculine chez le mâle.....	200
1. <i>Présence de folliculine ou de principes œstrogènes chez le mâle</i> ..	200
a) Dans le sang.....	200
b) Dans l'urine	200
c) Origine de la folliculine urinaire.....	201
2. <i>Action de la folliculine chez le mâle</i>	201
a) Testicule	201
b) Voies génitales	203
Prostate	204
Vésicules séminales	205
Autres parties du tractus génital mâle.....	206
3. <i>Antagonisme entre l'hormone mâle et l'hormone femelle</i>	206
CHAPITRE II. — Folliculine et hermaphrodisme.....	210

QUATRIÈME PARTIE

RÔLE DE LA FOLLICULINE DANS LA PATHOGÉNIE
DE CERTAINES AFFECTIONS

Remarques préliminaires	215
CHAPITRE I. — Troubles prépubéraux et pubéraux.....	217
1. <i>Puberté précoce</i>	217
2. <i>Puberté tardive</i>	218
3. <i>Troubles mentaux</i>	219
CHAPITRE II. — Rôle de la folliculine dans le déterminisme des troubles de la menstruation.....	220
A. <i>Aménorrhées</i>	220
B. <i>Hypoménorrhée</i>	224
C. <i>Oligoménorrhée</i>	224
D. <i>Dysménorrhée</i>	224
E. <i>Ménorragies, métrorragies, hyperplasie endométriale.....</i>	225
F. <i>Troubles divers</i>	230
CHAPITRE III. — Ménopause naturelle et ménopause artificielle.....	233
CHAPITRE IV. — Troubles des fonctions de reproduction.....	236
A. <i>Stérilité féminine hormonale.....</i>	236
B. <i>Troubles de la grossesse.....</i>	240
1. <i>Toxémie gravidique</i>	240
2. <i>Vomissements incoercibles</i>	240
3. <i>Stase urinaire gravidique</i>	240
C. <i>Avortement folliculinique</i>	241
<i>Mécanisme de l'avortement folliculinique.....</i>	242
1. <i>Action sur le corps jaune.....</i>	242
2. <i>Action sur l'utérus</i>	243
3. <i>Actions diverses</i>	244
D. <i>Troubles du développement du fœtus.....</i>	245
CHAPITRE V. — Affections de la glande mammaire.....	246
1. <i>Congestion intermenstruelle des seins.....</i>	246
2. <i>Hypertrophie mammaire</i>	246
3. <i>Mastite chronique, adéno-fibrome, mammite scléro-kystique.....</i>	246
CHAPITRE VI. — Troubles divers.....	248
1. <i>Troubles psychiques</i>	248
2. <i>Frigidité</i>	248
3. <i>Troubles cutanés</i>	248
<i>Rôle général de la folliculine dans les troubles endocriniens.....</i>	248

CHAPITRE VII. — Folliculine et cancer.....	250
1. Cycle œstral et cancer.....	250
2. Pouvoir œstrogène des tumeurs.....	250
3. Folliculine dans les humeurs des sujets atteints de néoplasies..	251
a) Sang	251
b) Urine	251
4. Influence de la folliculine sur l'évolution des néoplasies.....	252
a) Adéno-carcinome de la mamelle.....	252
b) Néoplasmes utérins	253
c) Tumeurs diverses	254
CHAPITRE VIII. — Rôle de la folliculine dans la pathologie du mâle.	256

CINQUIÈME PARTIE

LE DOSAGE DE LA FOLLICULINE DU POINT DE VUE DIAGNOSTIC

CHAPITRE I. — Extraction et dosage des hormones œstrogènes.....	259
A. Méthodes d'extraction	259
1. A partir du sang	259
2. A partir de l'urine	261
B. Méthodes de dosage.....	263
1. Méthodes indirectes	263
a) Interférométrie	263
b) Intradermo-réaction	263
2. Mise en évidence du pouvoir œstrogène.....	263
a) Spectrophotométrie et colorimétrie.....	263
b) Titrage biologique	264
CHAPITRE II. — Interprétation des résultats.....	265
A. Remarques générales.....	265
B. Folliculine sanguine et urinaire dans les troubles menstruels..	268
1. Aménorrhées	268
2. Hypoménorrhée	269
3. Oligoménorrhée	270
4. Tension prémenstruelle	270
5. Ménorragies et métrorragies	271
C. Détermination du moment de l'ovulation. La folliculine chez les Femmes normalement réglées, mais stériles.....	272
D. Dosage de la folliculine au cours de la grossesse.....	273
E. Utilisations diverses	274

SIXIÈME PARTIE

LA FOLLICULINE EN THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE I. — Aperçu historique	277
CHAPITRE II. — Pharmacologie des préparations de folliculine utilisées en clinique.....	282

A. Les préparations utilisées.....	282
1. <i>Nature de ces préparations, formes pharmaceutiques, stabilité dans le temps</i>	282
2. <i>Définition pharmacodynamique</i>	283
3. <i>Importance thérapeutique du degré de purification</i>	284
4. <i>Unités de dosage</i>	285
a) <i>Unité pondérale</i>	285
b) <i>Unités physiologiques en valeur absolue</i>	285
c) <i>Unité physiologique en valeur relative (unité internationale)</i>	285
d) <i>Valeur comparée de ces diverses unités</i>	286
B. Facteurs de variation de l'activité thérapeutique.....	286
1. <i>Nature de la substance employée</i>	286
2. <i>Voie d'administration</i>	287
a) <i>Voie parentérale</i>	287
b) <i>Voie entérale</i>	288
3. <i>Fractionnement des doses</i>	288
C. Doses de folliculine à employer chez la Femme.....	289
1. <i>Ordre de grandeur des doses utiles</i>	289
2. <i>Critères des doses à administrer</i>	291
D. Généralités sur la thérapeutique par la folliculine.....	293
1. <i>Les indications de la folliculine</i>	293
Indications évidentes	293
Indications spéciales	294
2. <i>Contre-indications</i>	294
3. <i>Remarques générales relatives au traitement</i>	295
CHAPITRE III. — La folliculine dans les troubles du développement génital et l'aménorrhée primitive	296
A. Considérations générales	296
B. Aménorrhée primitive avec hypoplasie génitale.....	298
C. Aménorrhée primitive sans hypoplasie génitale.....	300
CHAPITRE IV. — La folliculine dans les aménorrhées secondaires..	301
A. Remarques générales	301
B. Aménorrhées secondaires	302
1. <i>Aménorrhée par ovariectomie</i>	303
2. <i>Aménorrhée consécutive à la radiothérapie</i>	312
3. <i>Autres aménorrhées secondaires</i>	313
Conduite du traitement.....	316
a) <i>Doses</i>	316
b) <i>Voie d'administration</i>	317
c) <i>Modalités du traitement</i>	317
CHAPITRE V. — Autres troubles menstruels	320
1. <i>Hypoménorrhée</i>	230
2. <i>Oligoménorrhée</i>	321
3. <i>Dysménorrhée</i>	321
4. <i>Polyménorrhées, ménorragies, métrorragies</i>	322
5. <i>Troubles divers de la menstruation</i>	322

CHAPITRE VI. — La folliculine dans les troubles de la fonction de reproduction	324
A. Stérilité	324
B. Vomissements incoercibles	325
C. Avortement folliculinique	325
D. Déclanchement du travail.....	325
CHAPITRE VII. — Glande mammaire et lactation, nouveau-né.....	326
CHAPITRE VIII. — Troubles de la ménopause.....	330
CHAPITRE IX. — Psychoses et troubles de la libido.....	333
CHAPITRE X. — Emplois thérapeutiques divers.....	334
1. Affections d'origine endocrinienne.....	334
1. Obésité	334
2. Troubles d'origine hypophysaire.....	334
3. Troubles d'origine thyroïdienne.....	335
4. Diabète sucré	335
2. Troubles articulaires et osseux.....	336
3. Affections du sang.....	337
1. Hémophilie	337
2. Anémie pernicieuse	338
4. Vaginite gonorrhéique de la fillette.....	338
5. Folliculine en dermatologie.....	339
6. Applications diverses	341
CONCLUSIONS	343
BIBLIOGRAPHIE	351
Abréviations utilisées dans la bibliographie.....	351
Index bibliographique	363

TABLE DES FIGURES

1. Dosage de l'hormone œstrogène. Rapport entre la dose injectée et la réaction œstrale	19
2. Activité comparée de la folliculine et de l'hydrate de folliculine..	43
3. Relations entre le cholestérol, les hormones sexuelles et certains agents pharmacodynamiques	50
4. Relations entre la folliculine, les principes cancérigènes et certains agents pharmacodynamiques	52
5. Schéma des interactions hypophyso-ovariennes.....	118
6. Excrétion urinaire de folliculine par périodes de trois jours (type à un maximum).....	166
7. Types de cycles sexuels.....	169
8. Folliculinémie au cours de la grossesse.....	185
9. Elimination urinaire de la folliculine pendant les quatre derniers mois de la grossesse.....	186
10. Variations du taux de la folliculine urinaire à la fin de la grossesse.	187
11. Elimination urinaire des hormones sexuelles au cours de la ménopause	195
12. Endomètre d'une Femme stérile, phase folliculaire.....	238
13. Endomètre d'une Femme stérile, phase lutéinique.....	238
14. Endomètre d'une Femme stérile, menstruation anovulaire.....	239
15. Endomètre d'une Femme stérile, menstruation anovulaire.....	239
16. Evolution de la folliculinémie et de la folliculinurie au cours du cycle menstruel normal.....	267
17. Endomètre avant traitement par la folliculine présentant les caractères de l'atrophie de castration.....	304
18. Endomètre après l'administration de 200 U. R. de folliculine.....	305
19. Endomètre au 81 ^e jour de traitement.....	306
20. Endomètre au 84 ^e jour de traitement.....	307
21. Endomètre au 84 ^e jour de traitement.....	308
22. Endomètre au 84 ^e jour de traitement.....	309
23. Endomètre au 94 ^e jour de traitement.....	310

Nous remercions vivement M. le docteur WERNER, de Saint-Louis, et M. le docteur JEFFCOATE, de Liverpool, qui nous ont communiqué les documents originaux des figures 12, 13, 14, 15 et 17, 18, 19, 20, 21, 22 et 23, et nous ont aimablement autorisé à les reproduire.

LE ROLE DE L'HORMONE FOLLICULAIRE EN PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

AVERTISSEMENT

« Ce qui a été, sera; ce qui a été fait
se fera encore, il n'y a rien de nouveau
sous le soleil.

« Y a-t-il quelque chose dont on puisse
dire : regardez, cette chose est nouvelle ?
elle a déjà existé dans les siècles qui ont
été avant nous. »

(*Ecclésiaste*, I, 9-10 [1].)

Nous désirons, dans ce travail, exposer de quelle manière il est possible de concevoir le rôle que la folliculine joue, à l'état normal, dans l'économie, ainsi que les perturbations dont cette hormone peut être la cause. A cette fin, nous nous appuierons sur des matériaux recueillis dans la volumineuse littérature scientifique relative à l'hormone ovarienne et sur quelques documents personnels. Les uns et les autres représentent soit des faits expérimentaux, soit des observations cliniques; ils seront choisis et ordonnés en vue d'une tentative de démonstration. Cet exposé n'a donc pas la prétention d'épuiser le sujet, mais seulement d'en donner une interprétation actuelle, parfois personnelle. Peut-être, en effet, sera-t-il permis à l'un des pionniers de l'étude expérimentale et clinique de la folliculine en France (2) d'exprimer, à plusieurs années d'intervalle, sa manière de voir sur ce sujet.

(1) Les livres primitifs du Talmud, version d'Osterwald, revue par Silvain Lévi; *Société biblique internationale*, Paris.

(2) Voir H. SIMONNET : Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire, les propriétés du liquide folliculaire. *Thèse*, Doctorat vétérinaire, Paris, 1927.

PREMIÈRE PARTIE

DÉFINITION DE L'HORMONE FOLLICULAIRE

Des trois conditions énoncées par E. GLEY [913] pour définir une sécrétion interne : condition histologique, condition chimique, condition physiologique, les deux dernières nous paraissent suffisantes, la première n'étant nécessaire que pour l'identification d'une glande endocrine. Encore pourrait-on soutenir que le critère physiologique est le plus important des deux, puisqu'il suffit, à lui seul, à prouver l'existence d'une sécrétion interne à laquelle le critère chimique apporte seulement une confirmation. Cette confirmation n'est d'ailleurs pas toujours aussi catégorique qu'il serait désirable, car il est probable que la forme sous laquelle nous réussissons à isoler les hormones ne représente pas l'état sous lequel ces principes se trouvent dans l'économie. Nous constaterons, en outre, que la définition chimique de la folliculine n'est pas univoque, puisque plusieurs corps possédant les propriétés physiologiques caractéristiques de cette hormone ont pu être isolés.

I. — DÉFINITION PHYSIOLOGIQUE ET ENDOCRINOLOGIQUE

1. *Critères de l'endocrinie ovarienne.* — L'hormone ovarienne doit, par définition, compenser parfaitement les conséquences du déficit hormonal causé par l'ovariectomie, qu'il s'agisse des effets observés au niveau du tractus génito-mammaire ou de ceux qui sont décelés dans le reste de l'organisme.

La folliculine peut être identifiée par l'action qu'elle exerce dans les conditions expérimentales suivantes :

a) prévention ou suppression, chez l'animal adulte, sexuellement développé, des effets de l'ovariectomie;

b) apparition, chez l'animal impubère, en dehors des limites de temps normales, de certains caractères liés au développement physiologique de l'ovaire;

c) accentuation, chez l'animal adulte normal, sexuellement développé, porteur de ses ovaires, des effets spontanés de l'endocrinie ovarienne;

d) atténuation des troubles dus à l'hypofonctionnement ovarien;

e) obtention, par l'emploi de fortes doses de folliculine administrées dans des conditions anormales, de réactions pathologiques comparables à celles causées par l'hyperfonctionnement ovarien.

La folliculine exerce ces diverses actions. Toutes les expériences réalisées prouvent qu'elle se substitue à l'ovaire absent, quiescent, défaillant ou hypo-actif; on peut affirmer que l'hormone sexuelle féminine est représentée par la folliculine et exclusivement par la folliculine. L'hormone lutéinique, qui n'est pas strictement indispensable au maintien des caractères sexuels secondaires féminins, représente l'hormone de la gestation. D'une manière imagée, on pourrait dire : la folliculine est l'hormone des amoureuses; la lutéine, l'hormone des mères de famille.

Dénomination de l'hormone folliculaire. — Le terme qui possède la priorité est celui de *folliculine*, suggéré par KLEIN (1911) [1257] et adopté par COURRIER [499] en 1924. Les expressions *hormone folliculaire*, *hormone sexuelle femelle*, *substance œstrogène*, *gynekhormone* (1) [PARHON et CAHANE, 1798] sont plus compliquées sans être plus expressives. MORICARD [1670] a récemment proposé la dénomination : *proliférine sexuelle femelle*.

Les savants de langue anglaise emploient volontiers le mot *œstrin* (2), proposé par PARKES et BELLERBY [1816]; DOISY appelle la folliculine proprement dite (forme oxycétonique), *theelin* (3), et l'hydrate, *theelol*; on emploie aussi les termes *estrone* et *estriol* [MARRIAN, 1575], *dioxy-œstrin* et *trihydroxyœstrin* ou *cetohydroxyœstrin* [MARRIAN et HASLEWOOD, 1579] (pp. 28 et 30).

Les Allemands sont plus prolixes, ils ont proposé entre autres les appellations suivantes : *Feminin*, *Brunsthormon* (4), *Proliférationshormon*, *Cyclushormon*. BLOTEVOGEL, DOHRN et POLL [203] ont suggéré,

(1) De γενω : engendrer.

(2) De ὀστρος : fureur.

(3) De thely : θελυς, θελεια, θελυ : féminin.

(4) De Brunst : rut, chaleur.

pour les hormones mâles ou femelles, la dénomination générale de *tokokinine* (1). LOEWE [1497] appelle l'hormone mâle *androtropine* (2), l'hormone femelle *thelytropine* (3). Les hormones à action stimulante sont dénommées -kinine : *androkinine*, *thelykinine*; les hormones à action frénatrice -stasine (4) : *thelystasine* (hormone du corps jaune).

En réalité, il conviendrait de réserver le nom de *folliculine* aux principes définis, cristallisés, sous réserve de préciser leur nature chimique, et de qualifier d'*œstrogènes* les extraits possédant les propriétés pharmacodynamiques de l'hormone, quelle que soit leur origine (5).

2. *Les actions physiologiques de la folliculine.* — Les principales actions physiologiques de la folliculine peuvent être résumées de la manière suivante :

A. — ACTION SUR L'APPAREIL GÉNITO-MAMMAIRE (GERMEN). — 1° Action sur l'appareil génital dérivé des canaux de Müller : développement, maintien de l'état de développement.

a) chez la femelle : trompes, utérus et vagin (musculature et muqueuse) ;

b) chez le mâle : restes müllériens (prostate).

2° Action sur l'appareil génital dérivé des canaux de Wolff : inhibition, action anti-masculine.

3° Action sur la glande mammaire, chez le mâle ou chez la femelle : développement des canaux galactophores.

4° Action sur les ligaments de la ceinture pelvienne : congestion, œdème.

B. — ACTION SUR LE SOMA. — 1° Action sur les glandes endocrines : antéhypophyse, pancréas, surrénale, etc.

2° Action sur les phanères : développement du pigment, féminisation du plumage du chapon mâle ou femelle.

3° Action sur les cellules en voie de développement et de multiplication : cellules fœtales, cellules des néoplasmes, tissus végétaux.

L'association constante de la folliculine et des mitoses de maturation chez tous les êtres vivants permet de supposer que l'hormone

(1) De toko : *τόκος*, ου : enfantement et kinine : *κινέω*, mouvoir.

(2) De andro : *ὁ ἀνδρ.* *ἀνδρικός*, mâle.

(3) De thely : *θηλυς*, *θηλεία*, *θηλυ* : féminin et *ὁ τροπος* : direction vers.

(4) Participe aoriste de *ἵστημι* : immobiliser, arrêter.

(5) Les expressions Amniotin, Menformon, Progynon, etc., se rapportant à des produits spécialisés, ne peuvent être comprises dans cette nomenclature, bien qu'elles soient souvent citées dans le texte de travaux étrangers et français.

intervient dans ce phénomène [MORICARD, 1670]. La dénomination de *Proliférine sexuelle femelle*, proposée par MORICARD pour la folliculine, est peut-être même trop limitative et le terme de proliférine serait à notre sens plus satisfaisant.

C. — ACTIONS DIVERSES. — Elévation du métabolisme de base, en particulier chez la femelle castrée.

Augmentation de la coagulabilité sanguine.

Neutralisation de la toxine tétanique, etc.

Ces diverses actions sont d'interprétation plus difficile ou douteuse.

D. — CARACTÈRES NÉGATIFS. — Absence de toxicité.

Absence d'action immédiate sur le rythme cardiaque, le tonus vasculaire, le rythme respiratoire, les sécrétions.

3. *Spécificité d'action de la folliculine.* — La spécificité sexuelle de la folliculine est difficile à soutenir.

La folliculine provoque le développement, dans le tractus génital :

1° des fibres musculaires lisses;

2° de l'épithélium stratifié et de sa sous-muqueuse;

3° de l'épithélium cylindrique indifférencié et de sa sous-muqueuse.

Dans les formations autres que les glandes en tubes, on observe au début une hypertrophie de l'épithélium qui est rapidement étouffée par le développement de structures non épithéliales de la paroi ;

4° de l'épithélium des canaux galactophores et des alvéoles mammaires ;

5° de l'épithélium du mamelon.

La folliculine possède donc une spécificité tissulaire, qui s'exerce indépendamment du sexe et de l'espèce. Nous verrons plus loin que la spécificité d'origine n'est pas soutenable au sens endocrinien du terme; elle est du même ordre que la spécificité de l'insuline, de la sécrétine [WEHEFRITZ et GIERHAKE, 2361].

4. *Hormones ovariennes autres que la folliculine.* — S'il est vraisemblable que la folliculine représente l'hormone sexuelle femelle sécrétée par l'ovaire, rien ne prouve que le liquide folliculaire ne renferme pas d'autres principes actifs et que le stroma ovarien, la lutéine mise à part, ne sécrète pas d'autres hormones.

BROUHA et SIMONNET [282], à la suite de leurs recherches sur l'influence du liquide folliculaire sur la contractilité utérine, pensent qu'il existe, à côté de la folliculine, un principe alcalino-labile responsable de l'action excito-motrice. CHAMPY [401], se fondant sur ses

nombreuses expériences relatives à l'action des hormones sur le plumage, estime que l'ovaire contient, à côté de la folliculine, une hormone de nature chalonique. Le suc folliculaire renfermerait un principe différent de la folliculine œstrogène, exerçant sur le développement du Tétard une action analogue à celle de la thyroxine : retard de la croissance, accélération de la métamorphose [KAUFMANN, MUELLER et MUEHLBOCK, 1227]; cette manière de voir n'a pas été confirmée par DINGEMANSE et DE JONGH [625]. Le suc ovarien contiendrait aussi un principe thermolabile, influençant le métabolisme basal [KOCHMANN et WAGNER, 1281] et un principe endocrinotrope agissant surtout sur la thyroïde [ANSELMINO, 86].

L'identification de ces actions pharmacodynamiques est encore trop peu avancée pour que nous en tenions compte dans cet exposé.

II. — DÉFINITION PHARMACODYNAMIQUE

A. — REMARQUES GÉNÉRALES

SUR LES TESTS PHARMACOLOGIQUES DE LA FOLLICULINE

Les propriétés qui viennent d'être résumées permettent de donner une définition physiologique de l'hormone folliculaire.

La définition chimique actuelle de l'hormone ne satisfait pas entièrement au critérium classique de GLEY [913] qui exige, à juste titre, la caractérisation, dans le sang efférent de la glande, d'un principe défini se comportant, lorsqu'il est administré d'une manière appropriée, comme le substitut de cette glande. En effet, plusieurs substances cristallisées, chimiquement différentes, possédant toutes, sans conteste valable, l'ensemble des propriétés physiologiques et pharmacodynamiques caractéristiques de l'hormone folliculaire, ont été isolées de diverses sources. Mais cette pluralité d'hormones dites œstrogènes est la cause d'une incertitude sur la nature exacte du principe actif formé par l'ovaire, d'autant plus que ces substances définies n'ont été encore identifiées avec certitude ni dans le sang, ni dans l'ovaire. Pour CURTIS [559], la folliculine ovarienne serait la cétohydroxyœstrine; pour MC CORQUODALE, THAYER et DOISY [1540, 1541], la dihydrofolliculine.

Aussi, avant de donner la définition chimique des folliculines, décrivons-nous les techniques pharmacodynamiques qui ont permis d'identifier, d'isoler ces principes.

L'identification biologique de l'hormone folliculaire peut être basée sur l'une ou l'autre des propriétés de la folliculine.

Pour qu'un test biologique soit d'usage avantageux, il doit être spécifique, précis et d'exécution rapide. C'est pourquoi un certain nombre de réactions ne peuvent être retenues pour titrer couramment l'hormone folliculaire. Telles sont les épreuves qui utilisent l'action sur le plumage, l'action sur les cellules chromaffines du col utérin, la mucification vaginale, l'élévation du métabolisme basal de la Souris ou de la Rate ovariectomisées [KOCHMANN, 1277]. Par contre, la formation précoce du canal vaginal chez la Rate ou la Souris impubères, les modifications de l'épithélium vaginal, la kératinisation caractéristique de l'œstrus chez la Rate ou la Souris castrées, se prêtent parfaitement à un titrage spécifique, précis et rapide.

De ces derniers tests, le plus utile, et celui qui, d'ailleurs, est le plus employé, soit pour l'identification, soit pour le dosage de la folliculine, est le test d'ALLEN et DOISY [ALLEN et DOISY, 44; ALLEN, DOISY, FRANCIS, etc., 49; ALLEN, FRANCIS, ROBERTSON, etc., 52]. Du jour où une méthode de dosage basée sur ce test a été mise au point, les recherches concernant l'hormone sexuelle femelle ont subi une impulsion analogue à celle que les recherches relatives à l'insuline ont reçue de l'étude des variations de la glycémie chez le Lapin normal.

B. — LE TEST D'ALLEN ET DOISY (KÉRATINISATION DE L'ÉPITHÉLIUM VAGINAL)

Nous verrons plus loin que l'épithélium vaginal des Mammifères subit des modifications structurales, parallèles à celles de l'ensemble du tractus génital, sous l'influence des variations du taux de la folliculine présente dans l'organisme. Chez la Rate ou la Souris ovariectomisées, ces modifications ne se produisent plus; la réapparition des cellules kératinisées dans le fluide vaginal, la disparition des leucocytes reproduisant l'aspect cytologique de l'œstrus physiologique, traduisent la présence de folliculine dans le produit administré.

Le principe du dosage consiste à rechercher, par approximations successives, quelle est la plus petite quantité de l'extrait ou de la substance employée qui provoque la réaction œstrale. Par définition, cette quantité renferme l'unité d'activité : cette réaction est donc une réaction de tout ou rien, une réaction de seuil.

Deux questions doivent être posées à propos de ce dosage : d'un point de vue qualitatif, la réaction œstrale est-elle spécifique de la

folliculine ? d'un point de vue quantitatif, quelles sont les conditions nécessaires pour que la précision du titrage soit satisfaisante ?

1. *Spécificité de la réaction.* — La réponse à la première question comporte l'examen des deux points suivants : 1° L'apparition de cellules kératinisées dans le fluide vaginal, prise comme témoin de l'œstrus provoqué, suit-elle constamment l'introduction de folliculine dans l'organisme ? 2° Réciproquement, la folliculine possède-t-elle seule ce pouvoir œstrogène ?

Il convient de s'entendre préalablement sur la signification du terme *folliculine*. Créé pour désigner l'hormone responsable des propriétés du liquide folliculaire, il représente une entité physiologique et non un individu chimique; le nombre de corps définis qui possèdent le pouvoir œstrogène est en effet assez élevé et, lorsqu'on infère de la réaction biologique à la présence d'un principe actif, il est impossible de savoir exactement lequel d'entre eux est en jeu, les différences entre les réactions qu'ils provoquent étant seulement quantitatives.

La grandeur de la dose active permet de faire une première coupure parmi ces substances. Comme on le verra plus loin, les principes œstrogènes possèdent dans leur molécule un noyau commun, celui du phénanthrène, mais les modalités de structure confèrent à ces substances sinon des propriétés différentes, du moins des activités très inégales, pouvant varier de 1 à 10.000. Nous nous trouvons dans une situation analogue à celle qui existe pour les substances sympathicomimétiques ou thyroïnomimétiques : à de minimes différences de structure correspondent souvent des différences d'activité considérables; mais, fait remarquable, la substance naturelle, formée par l'organisme, se trouve être la plus active de toutes les substances analogues naturelles ou artificielles actuellement connues (1).

Parmi les substances qui possèdent le noyau phénanthrène, certaines sont dépourvues, même à haute dose, du pouvoir œstrogène : c'est le cas du *prégnandiol*, substance éliminée par l'urine durant la grossesse, de l'*hormone sexuelle mâle*, de l'*hormone lutéinique*.

D'autres substances ne possèdent le pouvoir œstrogène qu'à des doses très élevées, de l'ordre de plusieurs dizaines de milligrammes : c'est le cas de la vitamine D et de diverses substances du groupe des principes cancérogènes [COOK, DODDS et HEWETT, 467, 468].

Par contre, certains corps chimiquement définis donnent la réaction œstrogène à des doses qui sont de l'ordre du millième de milligramme : ce sont la folliculine proprement dite, $C^{18}H^{22}O^2$; l'hydrate de follicu-

(1) Voir H. SIMONNET : L'orientation chimique en endocrinologie et en vitaminologie. *Nutrition*, 1934, 4, 17-51.

line (corps de Marrian), $C^{18}H^{24}O^3$; l'équiline et son isomère, l'hippuline, $C^{18}H^{20}O^2$; l'équilénine, $C^{18}H^{18}O^2$; la dihydrofolliculine, $C^{18}H^{24}O^2$.

On peut admettre que chez la Souris ou la Rate ovariectomisées, l'administration de folliculine, à dose convenable, entraîne toujours l'apparition de l'œstrus. Des résultats aberrants, dus en particulier à des différences de sensibilité, individuelles ou raciales, peuvent être observés; ils représentent un pourcentage si faible du nombre d'essais réalisés qu'on est en droit, du point de vue pratique, de n'en pas tenir compte.

Le pouvoir œstrogène a été attribué à diverses substances définies [STEIDLE, 2204; STERN, 2214].

La *cantharidine*, à la dose de 0,005 mg. à 0,010 mg.; la *yohimbine*, à la dose de 0,05 g. à 0,10 g., déterminent chez la Souris impubère la kératinisation vaginale, mais l'irradiation de ces aphrodisiaques par les ultra-violets ou les infra-rouges leur ferait perdre la propriété œstrogène, tandis que la folliculine, détruite par les ultra-violets [ALLEN, 50], verrait son activité accrue par les infra-rouges [LUDWIG et RIES, 1526, 1527, 1528]. La sensibilité de la folliculine aux ultra-violets n'a pas été retrouvée par ALLEN et CLAUSEN [40]. D'autre part, les propriétés œstrogènes de la cantharidine et de la yohimbine n'ont pas été confirmées; l'action congestionnante de la yohimbine est nette, mais cet alcaloïde est incapable de déterminer les signes morphologiques du rut chez la Lapine [KLEIN, 1258], ni de prévenir l'involution utérine chez la Lapine castrée [LOEWE, LANGE, VOSS et PASS, 1508, 1509; KLEIN, 1259]. L'*histamine* est également incapable de provoquer l'œstrus chez la Rate ovariectomisée [LEVIN, 1429] (cf. AMOUR, 78).

Ces constatations sont sans intérêt pour le titrage physiologique proprement dit; elle ne prennent une certaine importance que pour l'identification de la folliculine dans des préparations de composition inconnue; elles engagent l'expérimentateur à s'assurer, dans le cas d'une recherche clinique d'hormone, que le sujet n'a pas ingéré préalablement de substances aphrodisiaques; enfin, elle suggère la possibilité d'une synergie entre ces corps et la folliculine.

Le *taurocholate de sodium*, à la dose de 0,03 g. à 0,15 g. [GSELL-BUSSE, 954]; l'*acide clupanadonique*, à la dose de 0,1 mg. à 0,01 mg. [CRUZ-COKE, 550], ont été trouvés œstrogènes. Ces résultats, qui n'ont pas été confirmés, tiennent vraisemblablement à ce que ces substances n'étaient pas suffisamment purifiées et qu'elles étaient contaminées par des traces de principe œstrogène; dans l'un et l'autre cas, une telle contamination est aisément explicable du fait de leur origine [ZONDEK, 2467]. Pour d'autres expérimentateurs [HATERIUS et NELSON, 1033], le taurocholate du commerce aurait une action inhibitrice.

2. *Conditions de précision du titrage.* — Du point de vue quantitatif, le titrage est passible des critiques que l'on peut adresser à tous les dosages biologiques. Toutefois, son degré de précision peut devenir satisfaisant si l'on observe les règles générales concernant les titrages biologiques et si l'on s'astreint à certaines modalités de technique spéciales aux principes œstrogènes. Nous ne reviendrons pas sur le premier de ces points, renvoyant au travail d'ensemble que nous lui avons consacré [PENAU et SIMONNET, 1833].

Nous ne désirons pas non plus discuter dans le détail la technique proprement dite du titrage de la folliculine; nous étudierons seulement les divers facteurs qui en conditionnent l'exactitude.

Conditions relatives à l'animal-réactif.

a) ESPÈCE ANIMALE. — Laissons de côté le Lapin, dont l'épithélium vaginal ne présente pas de kératinisation œstrale donnant une desquamation vaginale [KUNDE, 1334; ALLEN, 48], et le Cobaye dont les réactions sont peu nettes; les deux espèces pratiquement utilisées sont le Rat albinos ou le Rat pie et la Souris blanche. Pour des fins d'utilisation clinique, le Singe a été proposé [POWERS, VARLEY et MORRELL, 1873].

Toutes choses égales, les résultats obtenus avec le Rat et la Souris ne sont pas concordants. Il y a égalité [COWARD et BURN, 539; BECKER, MELLISH, D'AMOUR et GUSTAVSON, 148] en particulier lorsqu'on donne au Rat de 120 grammes la dose de la Souris de 20 grammes [BURN et ELPHICK, 316]; par contre, une unité-Rat équivaut à 2 ou 4 unités-Souris [GSELL-BUSSE, 954; KOCHMANN, 1279]; à 3 unités-Souris [LIPSCHÜTZ, 1456]; à 4 unités-Souris [LAQUEUR et DE JONGH, 1388]; à 6 unités-Souris [LOEWE, LANGE et FAURE, 1505]; à 9 unités-Souris [JONGH, KOBER et LAQUEUR, 1182; JONGH et LAQUEUR, 1185]; à 10 unités-Souris [BURN et ELPHICK, 316; LAQUEUR, HART et DE JONGH, 1381; BROUHA, 262]; à 10-16 unités-Souris [LAQUEUR, 1371], etc.

b) AGE. — Il est rare que l'on emploie l'animal impubère; c'est généralement l'adulte jeune qui est utilisé.

c) INDIVIDUALITÉ, POIDS. — La sensibilité individuelle est très variable, COWARD et BURN [539] estiment les écarts à 1.000 p. 100. D'après KAHNT et DOISY [1201], 20 p. 100 des Rats répondent irrégulièrement; il convient donc d'éprouver les animaux de temps à autre pour éliminer ceux qui sont trop sensibles comme ceux qui ne le

sont pas assez. D'une famille à l'autre, des variations étendues se font sentir [GIRARD, 904, 905, 906]. MARRIAN et PARKES [1585], qui ont observé des faits analogues chez la Souris, estiment que la consanguinité diminue ces variations.

Variations de la sensibilité individuelle. — A la suite de l'ovariectomie, l'anœstrus qui s'installe est contemporain d'une involution progressive des voies génitales que l'administration de folliculine tend à compenser (p. 95).

Il faut toutefois reconnaître que la compensation ainsi réalisée est incomplète, puisque l'action de l'hormone lutéinique manque. D'autre part, avec les doses utilisées dans la pratique du titrage, on obtient, en réalité, seulement l'œstrus vaginal, mais non l'œstrus utérin. Quoi qu'il en soit, il est important d'entretenir une activité périodique régulière du tractus génital par l'administration du principe actif en quantité convenable, à intervalles suffisamment rapprochés, environ tous les quinze jours [COWARD et BURN, 539].

La cessation de l'administration de folliculine à la Rate castrée entraîne une diminution de la sensibilité à une nouvelle dose [SPASOWICZ, 2190]. Inversement [KAHNT et DOISY, 1201; AMOUR et GUSTAVSON, 75], l'administration d'une forte dose rend les animaux plus sensibles; il faut d'ailleurs éviter les doses trop élevées qui donnent des réactions prolongées [LIPSCHÜTZ et coll., 1470]. Ces variations de sensibilité sont évidemment atténuées quand on utilise des groupes d'animaux [BURN, 315].

BUGBEE et SIMOND [298], GRABER [936], tiennent compte du poids de l'animal; LAQUEUR et DE JONGH [1388], MARRIAN et PARKES [1585], AMOUR et GUSTAVSON [75] n'en tiennent pas compte.

d) CONDITIONS D'ENTRETIEN. — Ces facteurs sont de la plus haute importance, surtout lorsqu'il s'agit de comparer les résultats obtenus dans les laboratoires différents.

L'alimentation intervient d'une manière prépondérante, soit en apportant des substances œstrogènes, soit en modifiant la sensibilité des animaux. C'est ainsi que l'on observe, chez les animaux privés de vitamine A, une colpokératose qui se produit même en l'absence d'ovaire [EVANS et BISHOP, 721; EVANS, 719; KUDRJASHOV, 1310; COWARD, 538; COWARD, MORGAN et DYER, 540; MASON et ELLISON, 1601, 1602; ABERLE, 4; KLEMOLA et HOHLWEG, 1262]. La suppression de la colpokératose a été proposée comme la méthode de titrage de la vitamine A [HOHLWEG et DOHRN, 1113]. La réaction vaginale ne constitue d'ailleurs qu'une localisation de la métaplasie qui frappe les diverses muqueuses

au cours de l'avitaminose A [MORI, 1666, 1667 ; WOLBACH et HOWE, 2415] ; elle se produit également chez le Cobaye [KLUSSMANN et SIMOLA, 1264], mais il ne semble pas que l'intensité de l'action de la folliculine soit modifiée par l'avitaminose A [SCHMIDT, 2033].

La régularité du cycle œstral vaginal est troublée par une diminution du taux des matières protéiques de la ration [GUILBERT et GOSS, 961], une alimentation insuffisante [LOEWE et VOSS, 1514; LIN, TSAI et WAN, 1438], l'alimentation exclusive par le riz poli [REISS, 1917; REISS et PERENY, 1919], un défaut de vitamine B [NAKAMURA, 1702].

Les autres facteurs, luminosité, température, état hygrométrique, sont également importants [IKEI, 1133; PARKES, 1822], mais ils sont plus faciles à maintenir comparables ou optima ; nous n'en parlerons pas.

Le temps depuis lequel les sujets ont été ovariectomisés avant leur mise en service intervient, mais il peut être rendu constant.

e) RÉACTIONS ŒSTRALES ABERRANTES. — Chez la Rate ou la Souris ovariectomisées, on observe parfois dans le fluide vaginal la présence continue ou périodique de cellules kératinisées [CASTILLO et CALATRONI, 389; ORBAN et WATRIN, 1780; PALLOT, 1790; KOSTITCH et TELEBAKOVITCH, 1295].

Dans certains cas, ce phénomène peut être rapporté à la présence de fragments ovariens restés en place ou greffés accidentellement au cours de l'ovariectomie; ces fragments subissent une hypertrophie compensatrice et une évolution anormale, avec tendance à la dégénérescence scléro-kystique, productrice de folliculine. L'analyse méthodique des cas observés révèle que cette cause ne peut pas toujours être invoquée. La kératinisation permanente où l'apparence de cycle a été attribuée à une carence de vitamine A ou de vitamine B [EVANS, 719; EVANS et BISHOP, 720; REISS, 1917; REISS et PERENY, 1920], à l'action de substances irritantes; on sait que le formol, en application locale, est capable de provoquer la métaplasie épidermoïde chez le Cobaye castré [GRICOUROFF et VILLELA, 946], le goudron de houille également [FELS, 763]. On a enfin pensé à l'irritation mécanique provenant du prélèvement vaginal ou encore à la régénération de tissu ovarien à partir de cellules aberrantes [PARKES, FIELDING et BRAMBELL, 1823; GAD-ANDRESEN et JARLOW, 868; WADE et DOISY, 2331; HU et FRAZIER, 1129].

Conditions relatives au titrage proprement dit.

Les trois facteurs principaux qui interviennent sont : la voie d'administration, le véhicule, le fractionnement des doses et le rythme des injections.

a) VOIE D'ADMINISTRATION. — La folliculine peut être résorbée par toutes les voies; ce fait est intéressant du point de vue thérapeutique. En ce qui concerne le dosage des principes œstrogènes, il convient de rechercher la voie d'administration qui donne les résultats les plus sûrs, bien qu'il puisse être indiqué de titrer une préparation destinée à être utilisée par une voie déterminée, en empruntant précisément cette même voie.

Voie entérale. — La voie entérale n'est pas recommandable pour le titrage biologique. En effet, comparativement avec la voie sous-cutanée, il faut, pour obtenir un même résultat, des doses d'hormone beaucoup plus élevées et surtout très variables : 100 fois [LAQUEUR, HART et DE JONGH, 1381; LAQUEUR et DE JONGH, 1385], 60 fois [HANNAN, 1001], 25 fois [ALLAN, DICKENS et DODDS, 17; MEYER et WULK, 1637], 24 fois [BANTI, 131], 20 fois [LOEWE, LANGE et FAURE, 1505], 11 fois [LAQUEUR, HART et DE JONGH, 1381], 6 fois [SCHOELLER, 2041, 2043], 5 fois [ZONDEK, 2456], 4 fois [DEMOLE, 607; SCHOELLER, 2045], 3-7 fois [SHIRAKI et HIROSHI, 2115], 3 fois [GAD-ANDRESEN et JARLOW, 869; GROLLMANN, SCHUMAKER et HOWARD, 949; HINGLAIS, 1080], 2 à 3 fois [CURTIS et DOISY, 560]. Il est malaisé de trouver la raison de ces variations; elles peuvent tenir aux difficultés de l'administration proprement dite ou aux aléas de l'absorption intestinale, ou encore aux conditions de préparation des extraits œstrogènes [GAD-ANDRESEN et JARLOW, 870].

Pour parer aux difficultés d'administration, on pourrait recourir au tubage gastrique, mais cette technique, séduisante à première vue, n'est pas recommandable pour des essais en série sur les petits animaux; la délicatesse de la manœuvre, la fragilité des tissus, exposent à la production d'érosions de la muqueuse par lesquelles la résorption de l'hormone peut avoir lieu; c'est pour éviter ces inconvénients que ZONDEK [2456] préconise l'injection directe dans l'estomac fixé pas gastropexie.

D'autre part, les diverses folliculines ne se comportent pas identiquement par voie entérale; ainsi, l'hydrate de folliculine est 2 à 3 fois plus actif que la folliculine α [CURTIS et DOISY, 560]; la dihydrofol-

liculine posséderait *per os* une activité égale à celle de la folliculine α et serait 4 fois plus active *per os* que par voie sous-cutanée [GIRARD, SANDULESCO et FRIDENSON, 907].

Voie parentérale. — La voie *intra-veineuse*, d'exécution délicate chez les petits animaux, n'est pas utilisable quand les essais doivent être répétés; expérimentalement, elle est comparable à la voie sous-cutanée [VOSS et LOEWE, 2328].

La voie *intra-musculaire*, excellente en principe, est à rejeter pour des essais en série sur des animaux dont les masses musculaires ne sont pas très développées.

La voie *intra-péritonéale* donne des résultats inférieurs à la voie sous-cutanée [EVANS et BURR, 722; KAHNT et DOISY, 1201].

ZONDEK [2456] estime la voie *cutanée* aussi favorable, même plus, que la voie sous-cutanée, en particulier en ce qui concerne l'action de la folliculine sur la glande mammaire.

En appliquant une solution benzénique à 1 p. 1.000 de folliculine, deux fois par semaine, à raison de 1 goutte chaque fois (environ 125 U. R.), pendant de longues périodes (6-20 semaines) sur la peau intacte, non rasée, dans la région interscapulaire, BURROWS et KENNAWAY [322] ont obtenu, chez la Souris mâle ou femelle, des réactions qui rendent probable l'absorption du principe actif. Toutefois, les conditions expérimentales dans lesquelles ils se sont placés ne permettent pas d'éliminer la possibilité d'une absorption par la voie buccale, des précautions appropriées n'ayant pas été prises pour éviter que les animaux se lèchent mutuellement.

D'autres voies d'administration ont été étudiées expérimentalement. Les diverses muqueuses résorbent toutes la folliculine. Citons, pour mémoire, la *muqueuse conjonctivale* et la *muqueuse nasale*. Plus intéressantes sont la *muqueuse vaginale* et la *muqueuse rectale*. En ce qui concerne la *muqueuse rectale*, il faut 15 fois plus d'hormone que par la voie sous-cutanée [ZONDEK, 2463]; la résorption par la *voie vaginale* est diversement appréciée : pour certains, elle est inférieure à la voie sous-cutanée, 10 à 5-1 [PRATT et SMELZER, 1878], 3-1 [POWERS, VARLEY et MORRELL, 1873]; pour d'autres [MANZI, 1560], elle est supérieure. BERGER [162] trouve que chez le Rat, il suffit de 1/2 U. S. pour déclencher le rut, quand la folliculine est administrée par voie vaginale, alors qu'il faut plus de 6 U. S. par voie sous-cutanée pour obtenir le même résultat.

Action de la folliculine en application locale. — Si l'on introduit une solution aqueuse de folliculine dans l'une des cornes utérines

d'une Lapine, la corne étant préalablement liée au-dessous et au-dessus du point d'injection, on constate que le liquide n'est pas résorbé, tandis que 95 p. 100 de la folliculine disparaît. L'hormone n'est pas inactivée par l'utérus, elle est vraisemblablement résorbée; elle n'agit pas directement sur la muqueuse ou sur la musculuse; et l'utérus contenant une petite quantité de liquide (eau salée) ne réagit pas à la folliculine administrée par voie sous-cutanée [ZONDEK, 2463, cf. p. 148]. Chez la Rate, SELYE, THOMPSON et COLLIP [2099] ont obtenu une réaction utérine locale et une réaction vaginale avec 1.000-3.000 U. I.

Pratiquement, la seule voie utilisée par le titrage biologique est la voie sous-cutanée, celle dont l'exécution est la plus aisée et dont les résultats sont les plus constants.

b) LE VÉHICULE. — D'une manière générale, l'activité d'une même dose de principe actif est moindre en solution aqueuse qu'en solution huileuse [BURN, 315; BURN et ELPHICK, 316], mais la nature du véhicule n'est prépondérante que si la totalité du produit est administrée en une seule fois [MARRIAN, 1573]. Par la voie buccale, les solutions alcooliques seraient plus actives que les solutions aqueuses [MAINO, 1548].

L'expérience montre que la solution huileuse est la forme la plus appropriée pour le titrage [BURN et ELPHICK, 316; COWARD et BURN, 539; BULBRING et BURN, 303]; c'est avec elle que les résultats expérimentateurs sont les plus concordants, bien que la difficulté de résorption de l'huile puisse être la cause d'erreurs : une partie du principe actif étant susceptible de rester dans l'huile non résorbée [DEANESLY et PARKES, 603]; BULBRING et BURN [303] ont montré que la résorption était quantitative.

D'autre part, l'importance du véhicule dépend de l'espèce de l'animal-réactif. Ainsi, quand on utilise le Rat, la dihydrofolliculine se montre, aussi bien en solution huileuse qu'en solution aqueuse, six fois plus active que la folliculine-étalon; au contraire, avec la Souris, les deux modes d'administration donnent des résultats très inégaux [SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG, 2047; DAVID, 598] : le rapport de l'unité-Souris à l'unité-Rat est égal à l'unité avec les solutions aqueuses; il devient égal à 1/4 avec les solutions huileuses [KREITMAIR, 1306]. C'est pourquoi, ainsi que LAQUEUR [1371] le fait remarquer, avec exemples à l'appui, il convient, dans le dosage d'une préparation, de spécifier l'espèce animale avec laquelle il a été réalisé.

Mode d'administration		Activité en γ de l'étalon international	Dihydrofolliculine ; P. f. : 174° C. ; activité en γ	Nombre d'unités internationales dans 1 gramme de dihydrofolliculine
Solution huileuse, dose totale injectée en 3 fois en un jour.....	Rat.	2,5	0,4	61,5 . 10 ⁶
Id	Souris.	0,5	0,66	7,5 . 10 ⁶
Solution aqueuse, dose totale injectée en 6 fois en un jour.....	Rat.	0,833	0,125	66,4 . 10 ⁶
Id	Souris.	0,166	0,05	33,2 . 10 ⁶

D'après SCHOELLER, DOHRN et HOLLWEG [2047].

c) FRACTIONNEMENT DES DOSES ET RYTHME DES INJECTIONS. — Le fait d'administrer une même quantité de principe actif en une ou plusieurs fois accroît très sensiblement l'intensité de la réponse [LAQUEUR, HART et DE JONGH, 1381; LAQUEUR et DE JONGH, 1388; MARRIAN et PARKES, 1585; ALLAN, DICKENS, DODDS et HEWITT, 18; ALLAN, DICKENS et DODDS, 17; ALLEN, FRANCIS, etc., 51; LIPSCHÜTZ, 1451; BUTENANDT et ZIEGNER, 359]. Ainsi, chez la Souris, la dose de 0,43 γ en solution aqueuse, administrée en 4 fois, donne 26 réponses positives sur 46 essais; la même dose, administrée en une fois, est inactive et, dans ces conditions, il faut atteindre la dose de 35 γ pour obtenir 2 réponses positives sur 3 animaux [BURN et ELPICK, 316]. Six doses administrées en 48 heures donnent un résultat 25 p. 100 plus élevé que six doses administrées en trente-six heures [ALLAN, DICKENS et DODDS, 17; MEYER et WULK, 1637]. Chez le Rat, la dose de 0,86 γ , répartie en 4 injections, donne 15 réponses positives dans 15 essais, tandis que 17 γ , injectés en une fois, ne donnent pas de réponse dans 20 essais [ALLAN, DICKENS et DODDS, 17; MARRIAN et PARKES, 1585]. Cet accroissement dans l'intensité de la réponse n'est apparent que dans le cas des solutions aqueuses [COWARD et BURN, 539; BUTENANDT et ZIEGNER, 359].

3. *Principe du titrage proprement dit.* — L'activité des produits biologiques s'énonce en unités dont la définition peut être donnée en valeur absolue ou en valeur relative.

D'une manière générale, une unité d'activité en valeur absolue est la

plus petite quantité du principe considéré qui provoque l'apparition d'une certaine réaction (réaction de seuil, réaction proportionnelle); une unité d'activité en valeur relative est la quantité du principe considéré qui, toutes choses égales, exerce la même action qu'une certaine quantité d'une préparation étalon, arbitrairement choisie comme unité.

Dans le premier cas, il faut définir la réaction prise comme terme de comparaison; pour ce qui est de l'effet de kératinisation vaginale, toutes les conditions qui ont été examinées dans les paragraphes précédents doivent être étroitement précisées : espèce animale, véhicule, fractionnement des doses et rythme des injections. D'autre part, bien que la lecture des résultats soit facile dans son principe, les examens relatifs à un même titrage doivent être faits par la même personne, pour éviter les divergences d'interprétation. Des modalités précises de notation (œstrus total, disparition des leucocytes, caséum), numération des types cellulaires [LOEWE et LANGE, 1501, 1502, 1504, 1506], apparition des cellules épithéliales [LAQUEUR, 1366; KOCHMANN, 1278], plus généralement des modes simples de notation par croix (+), par lettres [JONGH, LAQUEUR et FREMERY, 1186], doivent être adoptés. Il y a lieu également de préciser le nombre des examens adoptés et leur répartition dans le temps.

Cette méthode qui est très recommandable pour des recherches d'orientation, ne permet pas de comparer les résultats obtenus d'un laboratoire à l'autre. Elle acquiert cependant un degré de précision satisfaisant quand le nombre d'animaux employé pour chaque dose essayée est suffisamment élevé (nombre optimum : 20) [KOCHMANN, 1280; SOCIÉTÉ DES NATIONS, 2185], et dans la mesure où la dose administrée est voisine de la « dose efficace », c'est-à-dire de la dose intermédiaire entre la « dose minima léthale » et la « dose maxima tolérée », dose efficace qui détermine des réponses positives chez 50 p. 100 des animaux éprouvés. LAQUEUR et DE JONGH [1388], KAHNT et DOISY [1201] proposent 75 p. 100 de réponses positives. COWARD et BURN [539] ont établi par points une courbe qui évite de rechercher la dose efficace par approximations successives, en permettant l'utilisation de résultats qui s'éloignent sensiblement de ceux donnés par la dose efficace.

Cette méthode a été adoptée par de nombreux expérimentateurs [ALLAN, DICKENS, DODDS et HEWITT, 18; MARRIAN et PARKES, 1585; AMOUR et GUSTAVSON, 75]; nous l'avons longuement utilisée nous-même. Toutefois, il est exceptionnel que les résultats qu'elle fournit soient comparables d'un laboratoire à l'autre. Si BECKER [148], COWARD et BURN [539], AMOUR et GUSTAVSON [75, 76], KOCHMANN [1276], TRENDLENBURG et GREMMELS [2271], trouvent des valeurs pratiquement identiques, il en est tout autrement dans la généralité des cas, puisque

les différences observées peuvent aller de 1 à 50, à 100 [COWARD et BURN, 539; LAQUEUR et DE JONGH, 1386, 1388] et même à 300 [FRATTINI, 840]. Si l'on peut trouver, dans la sensibilité des animaux-réactifs, dans les modalités de l'administration de la substance éprouvée, une explication de ces divergences, on ne peut arriver à les éviter, de quelques précautions que l'on s'entoure.

C'est pourquoi l'adoption d'un étalon de référence permettant de définir une unité arbitraire est avantageuse, puisque, dans ces condi-

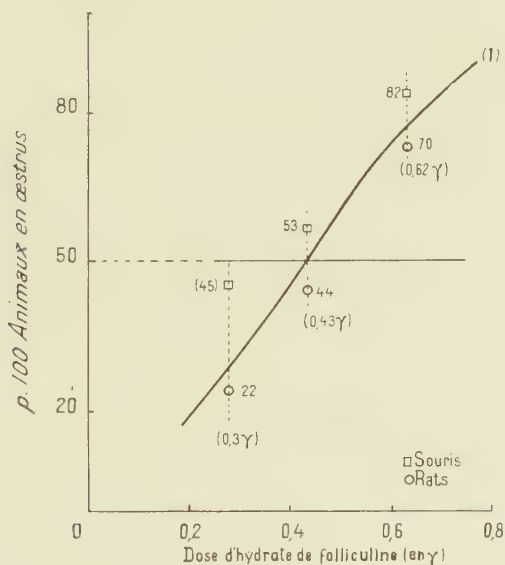


FIG. 1. — Dosage de l'hormone œstrogène. Rapport entre la dose injectée et la réaction œstrale. [D'après BURN et ELPHICK, 316.]

(1) Courbe (Rat) de COWARD et BURN [539].

tions, la constatation sur deux groupes d'animaux, de réponses comparables, obtenues les unes avec une certaine dose de la substance étalon, les autres avec une certaine dose de la substance étudiée, permet de définir avec exactitude l'activité de cette substance en fonction de l'étalon. La seule règle générale dont l'application est souvent difficile est la suivante : maintenir constantes ou comparables entre elles, jusque dans leurs détails les plus minimes, toutes les conditions, sans exception, de l'essai pratiqué avec la substance à titrer et avec la substance étalon.

La Conférence de Londres pour la standardisation biologique a adopté comme étalon de folliculine un mélange d'échantillons de folli-

culine cristallisée (cétohydroxyfolliculine) de diverses provenances, dont 0,1 γ représente l'unité internationale de folliculine [SOCIÉTÉ DES NATIONS, 2185; GIRARD, 904, 906; LORMAND, 1523].

La correspondance entre cette unité internationale et les unités absolues (unités-Rats) est diversement appréciée : une unité-Rat vaut 0,3 γ [SOCIÉTÉ DES NATIONS, 2185], 25 γ [SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG, 2047], 25 à 30 γ [HINGLAIS et HINGLAIS, 1081], 30 γ [COURRIER et RAYNAUD, 536].

Au cours de milliers d'examens comparatifs, nous avons trouvé des valeurs très différentes suivant les animaux (Rat); certains donnant une réponse positive avec 0,5 γ (3 p. 100), d'autres seulement avec 4 γ (7 p. 100); la majorité des animaux répondant à 1 γ (10 p. 100), 1,5 γ (20 p. 100) ou 2 γ (35 p. 100), sans d'ailleurs que la sensibilité d'un même sujet reste constante au cours du temps.

Une nouvelle difficulté surgit lorsque les substances à essayer s'éloignent de la composition de l' α -folliculine, les réactions obtenues diffèrent alors en effet d'intensité suivant l'espèce animale et le mode d'administration. Ainsi, la dihydrofolliculine, administrée en solution aqueuse à la Souris, en trois ou six fractions, par la voie sous-cutanée, est deux fois plus active que la folliculine α ; par contre, par la voie buccale, il y a égalité d'activité. Chez le Rat, par voie sous-cutanée, même en une injection, la dihydrofolliculine est trois fois plus active que la folliculine; il en est de même par la voie buccale. Le Rat est donc plus sensible à la dihydrofolliculine que la Souris [DAVID, DE JONGH et LAQUEUR, 598]. La dihydrofolliculine, administrée en solution aqueuse ou huileuse, chez le Rat, est six fois plus active que la folliculine. Si, au contraire, on prend la Souris comme animal-réactif la dihydrofolliculine est, en solution huileuse, un peu plus faible que la folliculine, tandis qu'en solution aqueuse, elle est trois fois plus active [SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG, 2047]. Il est donc nécessaire de préciser sur quelle espèce animale l'essai a été fait [LAQUEUR, 1371, 1372].

Ces remarques sont importantes pour le titrage de produits définis; elles doivent aussi être prises en considération pour celui de produits non cristallisés dont l'activité peut tenir à un mélange de substances œstrogènes, ou peut-être même à des principes autres que la folliculine ou ses dérivés [DINGEMANSE et DE JONGH, 626].

C'est pour ces raisons qu'actuellement deux étalons sont adoptés : l'un constitué par la forme oxyétonique dont 0,1 γ représente l'unité d'activité, l'autre par le monobenzoate de dihydrofolliculine dont 0,1 γ représente également l'unité d'activité.

Ces constatations conduisent à des règles pratiques dont nous men-

tionnerons seulement les plus importantes : éprouver périodiquement la sensibilité des animaux-réactifs avec une préparation témoin; entretenir chez eux une activité centrale régulière dans le temps; n'administrer aux animaux étalonnés que des doses d'hormone voisines de la dose unité.

La Conférence de Londres précise de la façon suivante les conditions du dosage :

a) L'étalon et la préparation inconnue doivent être administrés dans des solvants identiques.

b) La substance doit être administrée en injections franchement sous-cutanées et non intramusculaires.

c) La préparation étalon ainsi que la préparation inconnue doivent être toutes deux administrées par une méthode permettant une absorption lente et s'effectuant selon des rythmes identiques. On y parviendra, soit en administrant les deux préparations dissoutes dans le même solvant huileux (auquel cas on peut procéder par injections uniques), soit en les préparant toutes deux en solution aqueuse et en les administrant en un nombre égal d'injections fractionnées (trois au minimum). Les intervalles entre les injections devront être identiques dans les deux cas, et répartis sur une durée totale de neuf heures au minimum.

d) Les frottis vaginaux devront être prélevés aux mêmes intervalles après l'injection sur les animaux auxquels on aura injecté la préparation étalon, et sur ceux auxquels on aura injecté la préparation inconnue; cette opération devra être répétée au moins une fois par jour jusqu'à ce que les animaux soient revenus à l'état de dioestrus. Il y aura lieu de prélever au moins deux frottis le jour où le maximum de réaction est attendu. Si les intervalles qui séparent les injections du moment où apparaissent les réactions maxima diffèrent de plus de vingt-quatre heures entre animaux ayant reçu la préparation étalon et animaux ayant reçu la préparation à examiner, la comparaison sera considérée comme non valable.

e) Pour comparer l'activité d'une préparation à celle de l'étalon, on s'efforcera de trouver une dose de la préparation inconnue qui produise la réaction adoptée comme test chez la même proportion d'animaux qu'une dose connue de l'étalon. Chaque expérimentateur choisira une méthode qu'il a personnellement reconnue comme capable de permettre la détermination de cette égalité d'activité avec une marge d'erreur ne dépassant pas 20 p. 100 en plus ou en moins. D'après l'expérience des membres de la Conférence, quelle que soit la méthode employée, il est indispensable, pour arriver à ce degré d'exactitude, d'utiliser au minimum 20 animaux pour chaque dose.

c. — LES AUTRES TESTS

1. *Test de DOISY et CURTIS. Formation du canal vaginal chez les Rongeurs.* — Ce test est basé sur la formation du canal vaginal chez la Rate impubère [CURTIS et DOISY, 560]. Ce phénomène se produit à un âge assez variable suivant les individus [LONG et EVANS, 1522]; il est également influencé par la température extérieure [OGLE et MILLS, 1775]; aussi convient-il de n'employer, dans une colonie déterminée, que des animaux suffisamment éloignés de l'époque moyenne à laquelle le développement se produit spontanément : l'âge de 18-25 jours est généralement convenable.

La dose unité est la plus petite quantité d'extrait qui provoque, dans les dix jours, la formation du canal vaginal chez trois animaux sur cinq.

D'une manière générale, il y a concordance entre les réponses quantitatives données par le test d'ALLEN et DOISY et par le test de DOISY et CURTIS. Le seul cas de discordance bien étudié actuellement est celui de l'hydrate de folliculine [JONGH, 1173], dont l'activité sur l'animal impubère entier est voisine de celle de la folliculine, tandis qu'elle est de 10 à 100 fois plus faible sur l'animal privé de ses ovaires. L'identité d'activité réapparaît après implantation d'ovaire. Tout se passe comme si l'hydrate de folliculine devait être transformé dans l'organisme et comme si l'ovaire assurait cette transformation [COLLIP, BROWNE et THOMPSON, 450]. La spécificité de ce test n'est pas absolue : BUTENANDT et KUDSZUS [342] obtiennent la formation du canal vaginal chez la Rate impubère avec la *trans*-dehydroandrosterone (andostène-dione). La voie buccale pourrait être utilisée [FREUDENBERG, 863].

2. *Test de FLÜHMANN.* — FLÜHMANN [792] propose la recherche de la mucification de l'épithélium vaginal comme test de la folliculine au moyen de la technique suivante. Des Souris ovariectomisées depuis sept jours reçoivent, en trois jours, 4,5 cm³ de sérum, en 2 injections sous-cutanées; le quatrième jour au matin, le vagin est prélevé, fixé au formol et débité en coupes. L'intensité de la réaction peut être appréciée d'après les six degrés suivants. Réaction 0 : vagin atrophié, épithélium cuboïde, quelques leucocytes; réaction 1 : une couche basale d'épithélium cuboïde bas, une couche superficielle de cellules colonnaires hautes, quelques leucocytes; réaction 2 : cellules superficielles hautes montrant un début de stratification, leucocytes nombreux; réaction 3 : épithélium formé de plusieurs couches, les cellules super-

ficielles subissent la dégénérescence muqueuse, leucocytes nombreux; réaction 4 : muqueuse formée de 10 à 12 couches de cellules, dont les plus superficielles sont riches en mucus, pas de leucocytes; réaction 5 : cellules kératinisées à la surface de l'épithélium, pas de leucocytes.

Le degré d'exactitude de la méthode est faible, car la sensibilité individuelle des animaux est très variable et l'interprétation quantitative des résultats délicate. D'autre part, il n'est pas certain que la mucification dépende directement de l'action de la folliculine. Elle est observée durant la pseudo-gestation du Rat [LONG et EVANS, 1521]; elle se retrouve chez la Souris impubère traitée par le principe gonadotrope, à condition que l'ovaire ne renferme pas de corps jaune [FLUHMAN, 789]. COURRIER [499] l'a obtenue par l'injection de liquide folliculaire, et FLUHMAN [790] a constaté que la mucification du vagin de la Souris adulte castrée se produit aussi bien avec le sérum d'Homme qu'avec le sérum de Femme.

Bien que plusieurs expérimentateurs aient apporté des résultats qui tendent à prouver que la mucification dépend de l'action de la folliculine [ABERLE, 5; ROBSON, 1959; ROBSON et WIESNER, 1972; MEYER et ALLEN, 1630, 1631, 1632], la plupart considèrent qu'elle dépend de l'action de l'hormone lutéinique [HARRIS et NEWMANN, 1013; FLUHMAN, 790], et, récemment, DESCLIN [612], BROUHA et DESCLIN [268] ont apporté de nouvelles preuves de l'intervention de la lutéine dans ce phénomène.

3. Test basé sur le développement pondéral des organes génitaux (utérus). — La méthode consiste à ovariectomiser des jeunes Rates pesant de 30 à 40 grammes, puis à injecter, en quatre jours, à un premier lot une certaine dose de la substance à essayer, et à un second lot une certaine dose de la substance étalon. Deux jours après la dernière injection, les animaux sont sacrifiés, les utérus, cornes et corps sont disséqués avec soin et fixés dans le liquide de Bouin. Après vingt-quatre heures, on les pèse et le poids de l'organe est rapporté à 100 grammes d'animal. Les résultats sont comparés à ceux que donne une certaine quantité de la substance étalon [BULBRING et BURN, 303]. Cette méthode est d'exécution longue, elle ne serait pas applicable au Cobaye si l'on en juge par le peu d'homogénéité des résultats obtenus par KING [1248], KING et KING [1253].

4. Test de BLOTEVOGEL. Action sur les cellules chromaffines. — Le nombre des cellules chromaffines du ganglion du col utérin de la Souris est en rapport avec l'activité ovarienne : nombreuses durant l'œstrus et la grossesse, elles sont rares après l'ovariectomie, ainsi qu'après

irradiation de l'ovaire [BLOTEVOGEL, 200]. Dans ces conditions, l'administration de folliculine provoque leur développement [BLOTEVOGEL, 197, 198, 199, 201; BLOTEVOGEL, DOHRN et POLL, 204; KENNEDY, 1242; DOHRN, 642; POLL et BLOTEVOGEL, 1867].

Le dosage de la folliculine basé sur cette réaction est d'exécution délicate et son degré de précision est faible.

5. Test de JUHN et GUSTAVSON. Action sur le plumage. — La folliculine exerce sur le plumage une action anti-masculine, sous la dépendance du génotype, dont l'intensité est variable suivant les espèces, suivant les races et, chez un même individu, suivant la région du corps [DANFORTH, 574].

Le test a été particulièrement étudié par JUHN et GUSTAVSON (JUHN, D'AMOUR, FAULKNER et GUSTAVSON, 1192; JUHN, FAULKNER et GUSTAVSON, 1194; JUHN et GUSTAVSON, 1196, 1197; JUHN, D'AMOUR et GUSTAVSON, 1193). Son principe est le suivant. Dans la race Leghorn brune, les plumes du poitrail sont noires chez le mâle, saumon chez la femelle. Les plumes sont arrachées sur une certaine surface et on laisse la repousse s'effectuer durant 15 jours. On injecte alors, par voie sous-cutanée, en une seule fois, une certaine dose d'extrait. On arrache quotidiennement des plumes qui sont examinées bien à plat, après en avoir fendu et vidé le bulbe. La réponse positive est caractérisée par l'apparition, dans les 48 heures, d'une bande saumon à la base de la plume mâle noire. Il s'agit encore ici d'une réponse de seuil. Si la dose injectée est forte, le caractère femelle persiste un certain nombre de jours avant que le caractère mâle réapparaisse.

Les réponses sont d'intensité très variable d'un sujet à l'autre; d'une manière générale, il faut 6 unités-Rat par 100 grammes de poids pour obtenir la transformation femelle de tout le plumage en voie de régénération, quand les injections sont faites quotidiennement pendant 3-4 semaines. Les doses sont plus élevées en cas d'injection unique. CARIDROIT [370] fixe à environ 0,3 mg. de folliculine, administrée sous forme de benzoate, la dose unique suffisante pour obtenir la féminisation du plumage chez le chapon Leghorn, à la dose de 1 milligramme.

Le poids du sujet, la saison, sont sans influence; les jeunes sont moins sensibles que les adultes [GREENWOOD et BLYTH, 944].

Le benzoate de folliculine est sans action sur la crête du chapon, alors qu'elle provoque la féminisation du plumage; on n'observe pas non plus l'inhibition de la croissance de l'ergot. Tandis que la transplantation de l'ovaire exerce cette action, il se peut que la dose de follicule administrée soit trop faible [CARIDROIT, 371].

La vitesse de croissance du plumage du mâle varie d'une région à l'autre, et il existe une relation directe entre la vitesse de croissance et le seuil de la concentration de folliculine nécessaire pour obtenir une réponse; celui-ci est d'autant plus élevé que la croissance est plus rapide. JUHN, FAULKNER et GUSTAVSON [1195] ont étudié systématiquement quatre de ces régions, qui se classent ainsi, par vitesse décroissante : région postérieure du bréchet, région antérieure, selle, dos. Ils ont, sur ces bases, analysé le mécanisme d'action de l'hormone dans la production des variations de pigmentation. Nous n'entrerons pas dans la discussion de ce processus, que l'on peut rapprocher de l'action de la thyroxine sur le plumage [voir aussi FREUD, DE JONGH et LAQUEUR, 860].

En France, CHAMPY a apporté une importante contribution à l'étude de ce phénomène. C'est ainsi qu'il a montré, en particulier, que les injections de folliculine, chez un Coq Sebright castré, ramènent son plumage au type Sebright normal, c'est-à-dire au type féminin normal dans cette espèce [CHAMPY et DEMAY, 402]. Tout se passe comme si, dans ces races, le plumage était plus sensible à la petite quantité de folliculine que le testicule, semble-t-il, élabore constamment [CHAMPY, 400]. Il y a d'ailleurs de grandes variations dans la sensibilité locale des bourgeons plumaires [CARIDROIT et RÉGNIER, 372].

Tandis que l'action sur le plumage est nette chez la Poule, elle est nulle, même à forte dose, chez le Pigeon : 2.000 U. R. par kilogramme pendant 8 jours [LIPSCHÜTZ, 1455], 5.400 U. R. [VINALS, 2315]; l'insensibilité du Pigeon est analogue à celle que l'on observe à la suite de l'ovariectomie [LIPSCHÜTZ et WILHEM, 1472]. Il en est de même chez *Vanellus chilensis* : 15.000 U. R. [VINALS, 2315]; *Euphagus cyanocephalus* [DAHNFORT et PRICE, 575].

6. Test basé sur le développement de l'ovopositeur des Poissons. — L'ovopositeur de certains Poissons (*Rhodeus amarus*, *Acherlognatus intermedium*) prend, sous l'influence de la folliculine administrée pendant la période de repos sexuel, un développement analogue à celui qu'il présente normalement durant la ponte.

La spécificité de cette réaction est discutée; d'autre part, son appréciation quantitative est difficile; pour ces raisons, ce test ne nous retiendra pas (p. 106).

RÉACTIONS COLORÉES. SPECTROPHOTOMÉTRIE. — Nous ne parlerons pas ici de la recherche et du dosage de la folliculine par les réactions colorées ou par la spectrophotométrie.

L'emploi des *réactions colorées* (p. 31) n'offre guère d'avantage sur

le titrage biologique; il nécessite une extraction préalable aussi aléatoire que celle qui doit précéder l'essai chez l'animal; la sensibilité et surtout la spécificité de la réaction ne sont pas supérieures, loin de là, à celles du réactif animal.

Quant à la *méthode spectrophotométrique* préconisée par VERDOLIN [2306], elle n'offre actuellement d'intérêt, comme la méthode colorimétrique, que dans le cas où le produit étudié contient une grande quantité de folliculine (p. 273).

III. — DÉFINITION CHIMIQUE

La folliculine n'a pas encore été isolée à l'état de pureté à partir du sang ou de l'ovaire; elle n'a été caractérisée chimiquement que dans l'urine des femelles gravides de Mammifères, dans celle de l'Étalon et dans l'huile de noix de palmiste. Pour CURTIS [559], la folliculine ovarienne serait la theeline; pour MAC CORQUODALE, THAYER et DOISY [1541], la dihydrofolliculine. Le principe cristallisé non encore défini, extrait de l'ovaire, est six fois plus actif que la theeline [MAC CORQUODALE, THAYER et DOISY, 1541]. D'autre part, la définition chimique correspondant aux définitions endocrinologique et pharmacodynamique qui viennent d'être données n'est pas univoque: on connaît, en effet, plusieurs substances cristallisées, parfaitement caractérisées du point de vue chimique, qui possèdent les propriétés physiologiques et pharmacodynamiques attribuées à l'hormone folliculaire.

Ces substances peuvent être classées de la manière suivante:

1° Folliculines proprement dites, possédant, chez l'animal d'expérience, l'activité œstrogène à des doses voisines du millième de milligramme.

2° Substances définies dont l'activité n'est manifeste qu'à des doses beaucoup plus élevées.

Les grandes étapes de l'isolement de la folliculine. — Les premiers extraits purifiés actifs, de nature lipoidique, ont été obtenus à partir de l'ovaire et du liquide folliculaire [ISCOVESCO, 1139 (1912); ADLER, 13 (1912); FELLNER, 740 (1913); ASCHNER, 110 (1913); OKINTSCHITZ, 1778 (1914); HERMANN, 1064 (1915); HERMANN et FRAENKEL, 1065 (1915); FRANK et ROSENBLUM, 834 (1915); ALLEN et DOISY, 44 (1923)].

La découverte de certaines particularités de technique mérite d'être

rappelée en raison de l'influence qu'elles ont eue sur l'isolement de la folliculine. Nous placerons, en première ligne, la technique de dosage biologique, basée sur l'étude des modifications histologiques du fluide vaginal, méthode rapide, précise, mise au point par ALLEN et DOISY [44] en 1923; nous mentionnerons ensuite de nombreuses recherches, permettant de mettre en évidence certaines propriétés chimiques dont les plus importantes sont les suivantes :

1° La résistance à la saponification [DOISY, RALLS, ALLEN et JOHNSTON, 651 (1924); DOISY, RALLS et JORDAN, 652 (1926); FRANK, GUSTAVSON et coll., 832 (1926); LAQUEUR, HART, DE JONGH, 1382 (1927)].

2° La solubilité dans l'alcool à 70° et la faible solubilité dans l'éther de pétrole [RALLS, JORDAN et DOISY, 1893 (1926)]; la stabilité dans l'alcool, qui s'oppose à la destruction rapide dans l'éther [THAYER, JORDAN et DOISY, 2250].

3° Le caractère légèrement acide ou phénolique du principe actif, l'insolubilité de ses sels dans l'éther [GLIMM et WADEHN, 917; FUNK, 866; MARRIAN, 1570]; l'adsorption chromatographique [DUSCHINSKY et LEDERER, 672].

Mais les conditions techniques de travail restaient difficiles, en raison de la faible abondance de matériel représenté par le liquide folliculaire. Aussi, la mise en évidence de la propriété œstrogène dans l'urine de Femme enceinte [ASCHHEIM et ZONDEK, 108 (1927); SMITH, 2162 (1927)], puis dans l'urine de Jument gravide [ZONDEK, 2455], offrirent aux biochimistes de nouvelles possibilités presque illimitées.

Dès 1929, FRAENKEL [802], WIELAND, STRAUB et DORFMÜLLER [2387] prétendirent avoir obtenu le principe actif à l'état cristallisé; il s'agissait certainement de produits impurs.

DOISY, VELER et THAYER [655] montrèrent, en août 1929, au Congrès international de Physiologie de Boston, les premiers cristaux de folliculine pure, mais ce fut seulement l'année suivante qu'ils donnèrent les propriétés physiques et chimiques du produit qu'ils avaient isolé.

Presque simultanément, en 1929, BUTENANDT [327, 328, 330], LAQUEUR [370], DINGEMANSE [627] décrivirent complètement une folliculine cristallisée, de formule brute $C^{18}H^{22}O^2$, découverte que DOISY et ses collaborateurs [VELER, THAYER et DOISY, 2305; THAYER, VELER et DOISY, 2253; THAYER, LEVIN et DOISY, 2252] confirmèrent peu après.

Quelques mois plus tard, une seconde hormone œstrogène fut isolée par MARRIAN de l'urine de Femme gravide [MARRIAN, 1571, 1572, 1573, 1574]. Cette découverte fut rapidement confirmée par DOISY, THAYER, LEVIN et CURTIS [654]; BUTENANDT [336]; BUTENANDT et HILDEBRANDT [339]; DOISY et THAYER [653]; THAYER, LEVIN et DOISY [2251].

Les recherches de GIRARD [905], en France, aboutirent à l'isolement

d'autres principes œstrogènes et contribuèrent à élucider la nature chimique et la structure de la folliculine [cf. ROUSSEL, 1984].

Ces données sont actuellement suffisamment nombreuses et précises pour que des tentatives de synthèse soient permises [COOK et DODDS, 463; COOK, DODDS et HEWETT, 467, 468].

Il n'est pas dans notre intention de décrire les techniques d'extraction de la folliculine. Rappelons simplement les noms de DOISY et ses collaborateurs : VELER, THAYER et DOISY [2305]; DOISY et THAYER [653]; CURTIS, MAC CORQUODALE, THAYER et DOISY [561]; de BUTENANDT [330, 336]; de MARRIAN [MARRIAN, 1571, 1572; MARRIAN et HASLEWOOD, 1579], etc... Ces savants ont élaboré et publié des techniques qui ont non seulement conduit à l'isolement de la folliculine, mais qui ont aussi enrichi la chimie organique de méthodes et de substances nouvelles, et ont suggéré des relations inattendues entre divers constituants de la matière vivante.

A. — SUBSTANCES ŒSTROGÈNES DÉFINIES

1. Folliculines proprement dites. — a) OXYCÉTONES PLUS OU MOINS SATURÉES. — *Folliculines de formule* $C^{18}H^{22}O^2$ (1). — $C^{17}H^{21}OH CO$; P. M. : 270. 3.hydroxy.17.céto.1.3.5 œstratriène [ADAM et coll., 8].

Fonctions chimiques caractéristiques : fonction cétone, fonction phénol; donne avec facilité les réactions du groupe carbonyle.

On admet l'existence de trois isomères (2) dont les caractères sont les suivants :

a) Folliculine α , P. f. : + 256°; $\left(\alpha\right)_D^{17}$: + 162°5 (dioxane) (3).

b) Folliculine β , P. f. : + 257°; $\left(\alpha\right)_D^{17}$: + 166° (CHCl³) (4).

c) Folliculine δ , P. f. : + 211°; $\left(\alpha\right)_D^{17}$: + 41° (CHCl³) (5).

(1) Synonymes : theelin (DOISY), céto-hydroxyœstrine (MARRIAN), follicolone (GIRARD), œstrone [ADAM et coll., 8].

(2) CURTIS, MAC CORQUODALE, THAYER et DOISY [561]; CARTLAND et coll. [379], ne trouvent pas de raisons suffisantes pour admettre l'existence de deux isomères α et β .

(3) DOISY, THAYER, LEVIN et CURTIS [654]; DOISY, VELER et THAYER [655, 656]; THAYER, LEVIN et DOISY [2252]; THAYER, VELER et DOISY [2253]; BUTENANDT [327, 330, 331, 332]; BUTENANDT et HILDEBRANDT [339]; BUTENANDT et STOERMER [349]; LAQUEUR [1365]; GIRARD [905]; DINGEMANSE et coll. [625], etc...

(4) BUTENANDT et STOERMER [349].

(5) SCHWENK et HILDEBRANDT [2075].

Ces trois principes ont été retirés de l'urine de Jument gravide; le premier a été extrait en outre de l'urine de Femme enceinte et de la noix de palmiste [BUTENANDT et JACOBI, 341], ainsi que de l'urine d'Étalon [DEULOFEU et FERRARI, 614]. La folliculine retirée de l'urine de Jument est identique à celle qui est extraite de l'urine de Femme [JONGH, KOBER et LAQUEUR, 1181, 1182; DINGEMANSE et coll., 628; NIEWENKAMP et KOBER, 1738].

La folliculine α cristallise soit dans le système monoclinique [SLAWSON, 2150; BERNAL, 165; GIRARD, 908], soit dans le système orthorhombique [GIRARD, 908; GAUDEFRY, 878]. KOFLER et HAUSCHILD [1284] décrivent une troisième forme cristalline et établissent une relation entre la forme cristalline et le point de fusion : forme rhombique, métastable, P. f. : + 256°; forme monoclinique métastable, P. f. : + 256°; forme rhombique stable, P. f. : 259°-260°.

Elle est peu soluble dans l'eau, environ 2 milligrammes par litre [BUTENANDT et WESTPHAL, 355], l'huile d'olive en dissout également 2 p. 1.000; elle est également peu soluble dans l'éther de pétrole, le sulfure de carbone, le tétrachlorure de carbone; elle est plus soluble dans l'acétate d'éthyle, l'éther, l'acétone (3,3 p. 100 à 15°), le chloroforme (1,8 p. 100, à l'ébullition), la benzine (0,7 p. 100, à l'ébullition), l'alcool éthylique à 96° C. (0,34 p. 100 à 15°); elle est très soluble dans la pyridine. Elle présente dans l'ultra-violet un maximum d'absorption entre 283 m μ et 285 m μ [BUTENANDT, 331; DINGEMANSE et coll., 628; ROWLANDS et CALLOW, 1988; PEDERSEN-BJERGAARD et SHOU, 1832]. Indice d'iode : 95. Activité physiologique : 40.000 U. I. par milligramme.

Benzoate de folliculine. — Substance blanche cristallisant en grandes aiguilles prismatiques dans la méthyléthylcétone, fondant à 218°5-221° (non corr.). Pouvoir rotatoire spécifique : $\left(\alpha\right)_D^{15}$: + 128° (à 1 p. 100 dans le dioxane). Moins soluble dans l'alcool que la folliculine, plus soluble dans le benzène que celle-ci. Activité physiologique : 10.000 unités internationales par milligramme.

Folliculines de formule C¹⁸H²⁰O². — On connaît deux isomères ayant cette formule : l'équiline et l'hippuline :

1° *L'équiline*, P. f. : + 238°-240°; $\left(\alpha\right)_D^{15}$: + 308° (dioxane) [GIRARD et coll., 908, 909, 910; SANDULESCO et coll., 2010; CARTLAND et MEYER, 378; DIRSCHERL et HANUSCH, 631], qui cristallise dans le système orthorhombique.

2° *L'hippuline*, P. f. : + 233°; $\left(\alpha\right)_{\text{D}}^{15}$: + 128° (dioxane) [GIRARD, 905] 4 maxima d'absorption : 270, 282, 352, 340 m μ ; le spectre est donc assez voisin de celui du néoergostérol (247, 270, 238, 328 m μ) [DIRSCHERL et HANUSCH, 630].

Ces deux principes ont été retirés exclusivement de l'urine de Jument gravide.

Folliculine de formule C¹⁸H¹⁸O² (3. hydroxy.17.céto.1.3.5.6.8. œstrapentaène). — *L'équilénine*, P. f. : + 258°-259°; $\left(\alpha\right)_{\text{D}}^{15}$: + 87° (dioxane), cristallise dans le système orthorhombique. Elle a été retirée uniquement de l'urine de Jument gravide dans laquelle elle n'existe qu'à partir du sixième mois de la gestation [GIRARD et coll., 908, 909, 910; SANDULESCO et coll., 2010; DIRSCHERL et HANUSCH, 631].

L'équiline se distingue de la folliculine α par sa plus grande solubilité dans l'alcool et sa plus faible activité physiologique, son haut pouvoir rotatoire (+ 308°); à ce point de vue, elle s'oppose à l'hippuline dont le pouvoir rotatoire spécifique est seulement de + 128°.

L'équilénine contient 2 H de moins que l'équiline; elle est plus soluble et son caractère acide est plus prononcé. Chauffée à l'air, elle donne une coloration rouge (rouge d'équilénine). Elle donne un picrate très peu soluble et un styphnate très soluble. Elle contient un noyau naphthalénique [SANDULESCO et coll., 2000].

L'hippuline a été encore incomplètement étudiée, n'ayant été isolée qu'en petite quantité.

b) HYDRATE DE FOLLICULINE (1). — C¹⁸H²⁴O³, P. M. : 288. 3.16.17. trihydro.1.3.5.œstratriène.

Ce principe a été extrait de l'urine de Femme enceinte [BUTENANDT et MARRIAN, 344], du placenta humain [COLLIP et coll., 452] et du chaton de saule [SKARZYNSKI, 2146].

Point de fusion : 273°-274° [THAYER, LEVIN et DOISY, 2251], 275°-276° [BUTENANDT et HILDEBRANDT, 339], cristallise dans le système monoclinique [SLAWSON, 2151].

Pouvoir rotatoire (2) : $\alpha_{\text{D}}^{25} = 38.5$ (pyridine) (MARRIAN);

$$\left(\alpha\right)_{\text{D}}^{27} = 61^{\circ} \text{ (alcool) (DOISY).}$$

(1) Synonymes : œstradiol, follicoldiol de GIRARD, corps de MARRIAN, trihydroxyœstrine [MARRIAN et HASLEWOOD, 1579]; theelol [DOISY et THAYER, 653; BUTENANDT et HILDEBRANDT, 339]; œstriol [ADAM et coll., 8] identique à l'éménine de COLLIP [449] [BUTENANDT et BROWNE, 337; COLLIP, BROWNE et THOMPSON, 450; MARRIAN, 1571, 1572, 1574; BUTENANDT, 332; BUTENANDT et HILDEBRANDT, 339; DOISY et THAYER, 653; COLLIP, BROWNE et THOMPSON, 451].

(2) MARRIAN [1572], MARRIAN et HASLEWOOD [1579]; BUTENANDT et HILDEBRANDT [339]; THAYER, LEVIN et DOISY [2251].

Absorption de 283 à 285 m μ [BUTENANDT, 331; BUTENANDT et BROWNE, 337].

Soluble dans la pyridine, l'acétone, les alcalis faibles, insoluble dans le chloroforme, le benzène, l'éther.

Indice d'iode : 81,7.

Activité physiologique : 75-200 U. S. par milligramme.

c) DIHYDROFOLLICULINE C¹⁸H²⁴O². — 3.17. dihydroxy. 1.3.5. estratriène; estratriol [SCHWENK et HILDEBRANDT, 2077; GIRARD et coll., 907].

Cristallise en aiguilles blanches, P. f. : 174°-175° (corr.). Pouvoir rotatoire spécifique : $\left(\alpha\right)_{\text{D}}^{17} = + 80^{\circ}$ (à 1 p. 100 dans le dioxane).

Absorption dans l'U. V. comme la folliculine. Après cristallisation dans l'alcool dilué, le produit renferme soit 1/2 molécule d'eau de cristallisation, soit 1/2 molécule d'alcool de cristallisation. Très peu soluble dans l'eau (4 milligrammes par litre). Sa solubilité dans l'alcool à 99° est de 28 grammes par litre. La dihydrofolliculine donne également la réaction colorée avec l'acide phénolsulfonique. WINTERSTEINER, SCHWENK et WHITMAN [2399] l'ont extraite de l'urine de Jument gravidé.

Caractères chimiques. — La dihydrofolliculine, à la fois phénol et alcool, donne avec facilité des monœsters de la fonction phénol et des diesters, ainsi que des éthers-oxydes. Son monobenzoate obtenu par benzylation de la dihydrofolliculine en solution sodique, fond à + 190° (non corr.). Le dibenzoate, obtenu par benzylation de la dihydrofolliculine en solution pyridinique, fond à 169°5-170°5 (non corr.). L'éther-oxyde monométhylque fond à + 94-96°.

Activité physiologique : 25.000 U. S. au milligramme.

Benzoate de dihydrofolliculine. — Le monobenzoate cristallise en petites aiguilles blanches dans l'alcool P. f. : + 190° (non corr.). On l'identifie en le transformant par saponification en dihydrofolliculine.

Activité physiologique : 12.500 U. S. au milligramme.

RÉACTIONS COLORÉES. — La folliculine donne un certain nombre de réactions colorées dues à la présence de la fonction phénolique ou de noyaux aromatiques.

SCHWENK et HILDEBRANDT [2076] ont décrit des réactions colorées (réaction de MONTIGNIE, spécifique du noyau indène; réaction de GERNGROSS et VOSS, spécifique de la tyrosine et de certains phénols) qui

tiennent à la structure de la molécule, mais qui ne sont pas utilisables pour l'identification ou le titrage de l'hormone. Il en est de même de la coloration rouge que donne l'équilénine par chauffage à l'air.

WIELAND, STRAUB et DORFMULLER [2387] observent que la réaction de SALKOWSKY donne, avec les extraits impurs, une coloration jaune, et que la réaction de LIEBERMAN-BORCHARDT donne une coloration jaune-rougeâtre avec une fluorescence verte intense. MARRIAN [1571, 1572] a observé la même réaction et a constaté que la folliculine donne la fluorescence par l'action seule de l'acide sulfurique à chaud. Cette réaction est indiscernable de celle que donnent les acides biliaires.

CUBONI [552, 553], GALLOT et ROUSSEL [873], ROUSSEL et GALLOT [1985] ont appliqué cette réaction en vue du diagnostic de la gestation chez la Jument (p. 273).

L'urine est filtrée sur papier. A 5 centimètres cubes d'urine on ajoute 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique et on laisse au bain-marie bouillant pendant 10 minutes. Le liquide est épuisé par 6 centimètres cubes de benzine; 3 centimètres cubes de l'extrait benzénique sont desséchés à une température inférieure à 80° et traités par 0,3 cm³ d'acide sulfurique concentré. Lorsque la réaction est négative, on observe une coloration brune qui ne présente jamais de fluorescence. Dans les cas positifs, le liquide prend une coloration verdâtre et présente une fluorescence verte. La réaction n'est pas stable pendant plus de 30 minutes.

KOBER [1269] a montré que la dilution par l'eau provoquait la disparition de la fluorescence verte et le passage de la couleur orange au rouge; il a également montré que l'addition de phénol à l'acide sulfurique supprimait aussi la fluorescence verte et accroissait l'intensité de la couleur rouge de la solution aqueuse. La réaction est quantitative.

A 5 γ environ de folliculine, ajouter 0,2 cm³ d'un mélange à parties égales d'acide sulfurique et d'acide phénolsulfonique; porter 2 minutes au bain-marie bouillant et, après refroidissement, ajouter 0,2 cm³ d'eau; porter de nouveau au bain-marie, diluer à 1 centimètre cube avec de l'eau et refroidir immédiatement. On obtient une solution rouge, limpide, ne présentant pas de fluorescence, dont la coloration peut être comparée à celle d'une solution de rouge de crésol. 5 γ d'hormone donnent dans ces conditions la même teinte que 25 γ de rouge de crésol.

Les constituants inactifs des extraits urinaires ne donnent pas de réaction dans ces conditions, à l'exception de l'anthrol. La solution colorée absorbe de 4.150 à 5.150 U. A. avec un maximum à 4.880.

COHEN et MARRIAN [435] ont étudié cette réaction en tenant compte

de la forte proportion d'hydrate de folliculine que contient l'urine humaine; ils ont constaté que la présence de cholestérol et de pregnandiol gênait la réaction colorée due à la folliculine et à l'hydrate de folliculine.

CARTLAND, MEYER, MILLER et RUTZ [379] ont modifié la technique de KOBER et ont cherché à la rendre plus précise.

Dans une série de tubes à centrifuger, introduire des volumes variables, voisins de 0,1 cm³, d'une solution alcoolique contenant 50 γ de folliculine étalon par centimètre cube, ou une quantité de la solution à titrer contenant une quantité voisine de 5 γ de folliculine; éliminer le solvant. Ajouter dans chaque tube 0,2 cm³ d'acide phénol-sulfonique (1), mélanger, porter dans l'eau bouillante pendant trois minutes. Une couleur jaune se développe rapidement avec la folliculine, plus lentement avec l'hydrate de folliculine. Refroidir sous le robinet pendant une minute, ajouter 0,2 cm³ d'eau et chauffer à 125° pendant deux minutes. Une couleur rouge se développe. Refroidir, ajouter 0,6 cm³ d'eau dans chaque tube et mélanger. Comparer sur fond blanc les teintes obtenues.

La réaction colorée n'est pas applicable à l'urine ou aux extraits non purifiés, elle n'est applicable avec sécurité que dans le cas de solutions pures. La folliculine, l'hydrate de folliculine et la dihydrofolliculine donnent la même réaction finale.

Le comportement de la folliculine δ , de l'équiline, de l'équilénine et de l'hippuline n'a pas été étudié.

DAVID [594] obtient, avec les produits purs, par l'action de l'acide sulfurique concentré, des réactions colorées nettes. La coloration est bleue avec l'hydrate de folliculine, rose avec la folliculine et la dihydrofolliculine, l'équiline et la dihydroéquiline, brune avec l'équilénine.

ZIMMERMANN [2451] décrit des réactions colorées dépendant de l'emploi de l'acide picrique, réactions qui ne sont pas spécifiques.

SCHMUSLOVITZ [2035] classe les phénols contenus dans l'urine; il extrait la folliculine et l'hydrate en se fondant sur le fait que ces substances ne sont pas entraînables par la vapeur d'eau et insolubles dans le carbonate de sodium; il dose par la diazo-réaction.

NATURE CHIMIQUE ET STRUCTURE MOLÉCULAIRE DE LA FOLLICULINE. — La folliculine α , C¹⁸H²⁴O² (P. f. : + 255°) renferme deux atomes d'oxygène; elle possède un caractère acide net.

(1) L'acide phénol-sulfonique est obtenu en chauffant à 110°-120°, pendant 15 minutes, un mélange à volume égal de phénol et d'acide sulfurique concentré. Le mélange est refroidi et dilué avec deux volumes d'acide sulfurique concentré.

Des deux atomes d'oxygène, l'un est engagé dans une fonction cétone: formation d'une oxime [BUTENANDT, 330, 339; THAYER et coll., 2252], formation d'une semi-carbazone [BUTENANDT, 332, 339]; l'autre dans un hydroxyle phénolique responsable des propriétés acides de la folliculine [BUTENANDT et STOERMER, 349]: formation d'un mono-acétate, d'un benzoate, d'un éther méthylrique.

Tous les dérivés: acétate, benzoate [BUTENANDT, 331], éther méthylrique [THAYER et coll., 2252], formés par combinaison avec cet OH ont perdu la solubilité dans les alcalis; ils contiennent encore la fonction cétone, comme le prouve la possibilité de formation d'une semi-carbazone; la propriété acide ne provient donc pas d'une forme énoïque de la fonction cétone; lorsque la fonction cétone est dissimulée par la formation d'une oxime ou d'une semi-carbazone et que l'hydroxyle existe, la solubilité dans les alcalis est conservée.

Quant la fonction cétone a été transformée par réduction en CH_2 , on obtient la désoxyfolliculine: $\text{C}^{18}\text{H}^{22}\text{OH}$ (P. f. : + 133°) soluble dans les alcalis, dont le OH se laisse éthérifier par le diméthylsulfate en un produit neutre. On obtient le même éther méthylrique insoluble par réduction de la fonction cétone dans la méthylfolliculine.

Les trois isomères α , β , δ , sont également des oxycétones acides.

La seule hormone œstrogène actuellement connue qui ne possède pas de fonction cétone est l'hydrate de folliculine [MARRIAN et HASLEWOOD, 1579] qui contient trois hydroxyles. Son caractère acide est plus marqué que celui de la folliculine. Sa solution alcaline est facile et l'hydrate n'est pas extractible par l'éther; il donne un triacétate [THAYER, LEVIN et DOISY, 2251]; l'hydrate peut aussi être éthérifié par le diazométhane; l'éther monométhylrique obtenu est neutre, ce qui prouve l'existence d'un seul OH acide.

Dans la folliculine et dans l'hydrate, le caractère acide appartient au même groupement. En effet, l'hydrate se transforme en folliculine par perte de H_2O , par sublimation dans le vide profond, en présence de bisulfate de potassium [BUTENANDT, 330, 331; MARRIAN et HASLEWOOD, 1579].

L'éther méthylrique de l'hydrate dans lequel l'OH acide est masqué, tandis que les 2 OH alcooliques sont libres, donne, dans des conditions analogues, une cétone identique avec l'éther méthylrique de la folliculine; il est donc certain que l'hormone et son hydrate doivent leurs propriétés acides aux mêmes fonctions [MARRIAN et HASLEWOOD, 1579; BUTENANDT, 332].

EXISTENCE DE 4 NOYAUX CYCLIQUES. — Pour la formule brute $\text{C}^{18}\text{H}^{22}\text{O}^2$, l'hydrocarbure correspondant est $\text{C}^{18}\text{H}^{24}$; il contient

14 atomes d'hydrogène de moins que l'hydrocarbure saturé en C^{18} (la paraffine $C^{18}H^{38}$).

La folliculine est assez stable vis-à-vis des agents oxydants; elle n'est pas attaquée par l'acide perbenzoïque; l'éther méthylique n'est pas attaqué par le permanganate de potassium.

La folliculine résiste à l'hydrolyse acide ou alcaline, les réducteurs doux n'en diminuent pas l'activité et seuls les réducteurs énergiques la détruisent, ce qui prouve la présence de liaisons non saturées portées sur des noyaux cycliques et non sur une chaîne aliphatique (1).

La réduction n'est possible que par l'hydrogène en présence d'oxyde de platine ou de nickel sous pression. Dans ces conditions, l'acétate, par destruction du groupement acétyle et réduction de CO en CH_2 , donne l'hexahydrodésoxyfolliculine : $C^{18}H^{29}OH$. Dans les mêmes conditions, l'hydrate donne l'hydrate d'hexahydrodésoxyfolliculine : $C^{18}H^{27}(OH)_3$.

Dans ces produits, il n'y a pas de double liaison et la valeur de la réfraction moléculaire indique la présence de 4 noyaux saturés; il est probable, de ce fait, que l'hormone est une oxycétone 3 fois saturée avec 4 noyaux cycliques [MARRIAN et HASLEWOOD, 1580; BUTENANDT, 334; BUTENANDT et WESTPHAL, 355].

LA FOLLICULINE CONTIENT UN NOYAU BENZÉNIQUE ET TROIS NOYAUX SATURÉS ET SE COMPORTE COMME UN PHÉNOL. — Les principales raisons de cette structure sont les suivantes :

1° l'impossibilité de fixer le brome; la stabilité vis-à-vis du permanganate de potasse de l'acide perbenzoïque, la difficulté de la réduction;

2° l'existence d'une absorption avec maximum à 280-285 μ [BUTENANDT, 330, 331]. Cette absorption dépend d'un noyau phénolique et non de la cétone, car la désoxyfolliculine possède le même pouvoir absorbant, tandis que le dérivé réduit ne le possède plus;

3° les mesures de réfraction moléculaire faites sur divers dérivés ne permettent pas de déterminer la position des doubles liaisons; cependant, le caractère optique normal, la formation d'un picrate, sont en accord avec la présence d'un noyau benzénique.

NATURE DU NOYAU FONDAMENTAL. — Les recherches physiques : mesures cristallographiques, étude du film monomoléculaire, conduisent à admettre l'existence d'un noyau anthracène ou plus vraisemblablement d'un noyau phénanthrène [ADAM, DANIELLI, HASLEWOOD et MARRIAN, 9; DANIELLI, MARRIAN et HASLEWOOD, 581; BERNAL, 165],

(1) La valeur de l'indice d'iode obtenue avec l'hydrate de folliculine est en accord avec la présence d'une double liaison [THAYER, LEVIN et DOISY, 2251].

donc d'un squelette de trois chaînes fermées sur lequel est fixé un quatrième noyau. Aucun des faits actuellement acquis ne contredit cette hypothèse.

POSITION DES GROUPEMENTS FONCTIONNELS. — Les mêmes recherches, ainsi que le fait que l'absorption dans l'ultra-violet ne dépend pas de la fonction cétonique, conduisent à admettre que la fonction phénol d'une part, la fonction cétone et les deux hydroxyles (dans l'hydrate) d'autre part se trouvent aux deux extrémités opposées de la molécule [ADAM et coll., 9, 10; COHEN, COOK, HEWETT et GIRARD, 434].

La fonction CO et les OH se trouvent sur un noyau saturé [MARRIAN et HASLEWOOD, 1581; DOISY, MC CORQUODALE et THAYER, 650].

La fusion alcaline de l'hydrate de folliculine donne un acide dicarbonique qui possède encore la fonction phénolique, comme le prouve la possibilité de la formation d'un éther méthylrique et d'un acétate.

Il est vraisemblable que le noyau détruit par la fusion alcaline contient 5 atomes de carbone pour les raisons suivantes : l'acide phénol-dicarbonique donne, par acétylation, un anhydride et une cétone cyclique et se comporte de la même façon que l'éther méthylrique de l'acide phénol-dicarbonique. D'après la règle de BLANC, l'ouverture d'une chaîne fermée à 5 atomes de carbone contenant un acide 1.5. dicarbonique donne un anhydride, tandis que, dans des conditions analogues, un acide 1.6. dicarboxylique, par perte de CO₂, se transforme en une cétone cyclique. Cette règle s'est toujours vérifiée dans les cas de noyaux terminaux; sa valeur est douteuse dans les cas de noyaux intermédiaires, les deux acides carboniques pouvant provenir de carboxyles n'appartenant pas au même noyau.

Il est vraisemblable que le noyau portant les hydroxyles est terminal du fait du comportement de l'hormone en film monomoléculaire; la formation de l'anhydride de l'acide phénol-dicarboxylique conduit à l'hypothèse d'un noyau pentagonal lié à un groupement de 3 noyaux portant la fonction cétone et les hydroxyles [MARRIAN et HASLEWOOD, 1579; DOISY, MC CORQUODALE et THAYER, 650].

PEDERSEN-BJERGAARD et SCHOU [1832] en se fondant sur les variations de l'absorption spectrale estiment qu'en solution acide ou neutre la molécule de folliculine contient un groupe carbonyle qui est énolisé en milieu alcalin, dans ces conditions apparaît une quatrième double liaison.

MODE DE LIAISON DES TROIS NOYAUX FIXÉS AU NOYAU PENTAGONAL. — Le reste de la molécule (3 noyaux à 6 atomes de carbone) offre la structure du phénanthrène [BUTENANDT, WEIDLICH et THOMPSON, 354].

L'acide phénol-dicarbonique obtenu par fusion alcaline de l'hydrate

de folliculine donne, par réduction au moyen de sélénium et perte de CO_2 , le diméthyl-phénanthrol ($\text{C}^{16}\text{H}^{13}[\text{OH}]$; P. f. : $+ 190^\circ$ - 191°) dans lequel la position de l'OH phénolique (dont l'existence est prouvée par la formation de l'éther méthylique et du benzoate) sur l'un ou l'autre des noyaux A ou B n'est pas certaine.

Par distillation sur poudre de zinc, le diméthyl-phénanthrol donne le 1.2. diméthylphénanthrène (caractérisé par son picrate, rouge-orange, peu soluble, de P. f. : $+ 148^\circ$) identique au 1.2. diméthylphénanthrène obtenu par synthèse.

Le fait important que ces réactions mettent en évidence est la soudure de trois noyaux A, B, C, sous forme d'un squelette phénanthrénique.

En ce qui concerne le noyau D, il doit porter un des deux CH_3 du diméthylphénanthrène, puisqu'un de ces groupements se trouve sur le produit d'acétylation de l'acide phénol-dicarbonique. Dans ces conditions, le second CH_3 doit se trouver en C^{13} ou en C^{14} : d'où deux formules possibles.

La position en C^{13} est la plus vraisemblable; on sait que WIELAND [2385] a fixé en C^{13} la position du CH_3 des stérols. Cependant, dans cette formule, la position relative de CO et des deux OH sur le noyau D ou des deux OH de l'hydrate reste encore incertaine.

Enfin, la question de savoir si c'est le noyau A ou, peu probablement, le noyau B qui est aromatique, n'est pas encore tranchée.

Dans l'état actuel, la formule de structure suivante de la folliculine est la plus vraisemblable [BUTENANDT et STOERMER, 349; BUTENANDT, WEIDLICH et THOMPSON, 354]. La formule présente une configuration chrysénique rendue vraisemblable par le diagramme de rayons X de BERNAL [165] et de ADAM [10], et confirmée par la déshydrogénation qui donne une petite quantité de chrysène [BUTENANDT et THOMSON, 351].

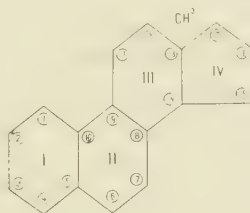
Quant à l'équilénine, elle comporte probablement un noyau naphthalénique [SANDULESCO et coll., 2010].

STRUCTURE DE LA FOLLICULINE ET DES PRINCIPES CESTROGÈNES VOISINS

I. — *Æstrane* :

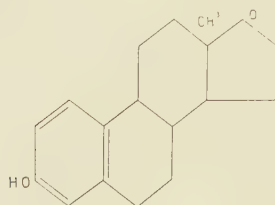
$\text{C}^{18}\text{H}^{30}$.

méthyl-cyclo, penténo, perhydrophéanthrène.

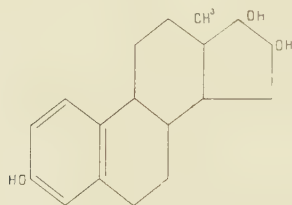


II. — *Œstrone. Theelin. Folliculine :*

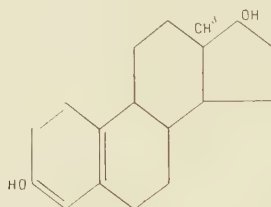
3. hydroxy, 17. ceto, 1.3.5. œstratriène.

Cétohydroxyœstrine : $C^{18}H^{22}O^3,$ $C^{16}H^{18}(CH^3.CO.OH).$ III. — *Œstriol. Theolol. Hydrate de folliculine. Corps de Marrian :*

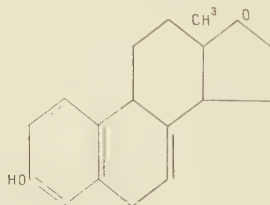
3.16.17. trihydroxy, 1.3.5. œstratriène.

Trihydroxyœstrine : $C^{18}H^{24}O^3,$ $C^{17}H^{21}CH^3[OH]^3.$ IV. — *Dihydrofolliculine. Œstradiol :*

3.17. dihydroxy, 1.3.5. œstratriène,

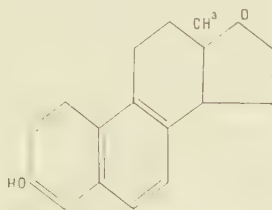
 $C^{18}H^{22}O^2.$ V. — *Equiline et hippuline (DIRSCHERL et HANUSCH, 630) :* $C^{18}H^{20}O^2,$

3. hydroxy, 17. ceto, 1.3.5.8. œstratétrène.



VI. — *Equilénine* (BUTENANDT, 335) : $C^{18}H^{18}O^2$,

3. hydroxy. 17. cét. 1.3.5.6.8. œstrapentaène.



2. *Substances œstrogènes synthétiques.* — La connaissance de la structure de la folliculine a incité les chercheurs à obtenir les principes œstrogènes par synthèse. Outre que cette réalisation pouvait apporter la preuve de l'exactitude des formules de structure proposées, elle conduisait aussi à un examen plus approfondi des rapports entre la structure chimique et l'activité pharmacodynamique.

De très nombreuses substances de synthèse ont été étudiées; voici les principales (1) :

a) *DÉRIVÉS DU PHÉNANTHRÈNE.* — Sont inactifs : le phénanthrène, le 1. méthyl-phénanthrène, le 1.2. cyclopenténo-phénanthrène, le 3. oxy-phénanthrène, le 4. cét. 7. méthyl. 1.2.3.4. tétrahydrophénanthrène, le 2.4. dicét. 1.2.3.4.9.10.11.12. octahydrophénanthrène.

Sont actifs : le 1.9. diméthylphénanthrène à la dose de 100 milligrammes, le 1. cét. 1.2.3.4. tétrahydrophénanthrène à la dose de 50 milligrammes sur le Rat castré; ce corps agit aussi sur la femelle impubère et il est également capable de produire la féminisation des plumes du Chapon [COOK, DODDS et GREENWOOD, 466]. Le 4. cét. 1.2.3.4. tétrahydrophénanthrène, isomère du précédent, est inactif à la dose de 50 milligrammes [COOK et DODDS, 463].

Le 1. oxo. 1.2.3.4. tétrahydrophénanthrène, le 1. oxo. 1.2.3.4. tétrahydrophénanthrol, sont inactifs à la dose de 70 milligrammes [BUTENANDT et SCHRAMM, 347, 348].

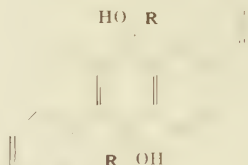
b) *DÉRIVÉS DE L'ANTHRACÈNE.* — Sont inactifs : l'anthracène, le 1.2. benzanthrène, le 1.2.5.6. dibenzanthracène.

Sont actifs : le 1.2. benzopyrène, le 5.6. cyclopenténo. 1.2. benzan-

(1) Voir COOK, DODDS et WARREN [470]; COOK, DODDS et GREENWOOD [466]; COOK, DODDS et HEWETT [467, 468]; COOK, DODDS, HEWETT et LAWSON [469]; HAWORTH et MAINO [1041].

thracène qui sont également cancérigènes; le 1. cét. 1.2.3.4.5.6.7.8. octahydroanthracène est légèrement actif.

De nombreux composés, 9.10. dialcoylés, provenant du 1.2.5.6. dibenzo. 9.10. dihydro-anthranol (corps dérivé du 1.2.5.6. dibenzanthracène), lequel est cancérigène, dont la formule générale est la suivante :



ont été étudiés; certains sont actifs comme le montre le tableau :

R	Dose mg.	Activité
di-méthyl.....	100	0
di-éthyl.....	1	+
di n-propyl.....	5	—
	1	+
	0,1	±
	0,05	±
	0,025	±
di n-butyl.....	100	+
	0,1	±
di n-amyl.....	100	—
di n-hexyl.....	100	—

Les produits œstrogènes exercent aussi une action sur l'utérus, le di-n-propyl est également actif sur le plumage du Chapon.

c) AUTRES SUBSTANCES. — Le cholestérol, l'isocholestérol, le 6. cholesténone, l'acide déhydrocholique, l'acide pyrodésoxybilianique, le diphenylène-méthane $[(C^6H^4)^2CH^2]$, le chrysène $(C^{18}H^{12})$, sont inactifs.

L'ergostérol, le néoergostérol, la vitamine D (calciférol) à fortes doses (100 milligrammes), possèdent l'effet œstral [DODDS et COOK, 638; COOK, DODDS et HEWETT, 467, 468, 469; INHOFFEN, 1138]; le lumistérol et l'isolumistérol sont inactifs [COOK, DODDS et HEWETT, 469].

La possibilité d'obtenir l'action œstrogène avec des substances dont la structure s'éloigne sensiblement de celle de la folliculine proprement dite, pose d'importantes questions quant à la spécificité des hormones.

Le noyau phénanthrène n'est pas absolument indispensable, puisque certains dérivés de l'anthracène sont actifs. Tel est le 1. cét. 1.2.3.4.5. 6.7.8. octahydroanthracène. Tous les corps actifs sont plus ou moins saturés; les plus actifs contiennent des fonctions carbonyles et des fonctions hydroxyles [COOK, DODDS et HEWETT, 469].

Ces constatations permettent de proposer une explication de l'existence du pouvoir œstrogène dans les extraits de substances bitumeuses [ASCHHEIM et HOHLWEG, 107] autres que la persistance de principes actifs dérivés des plantes qui sont à l'origine de ces produits.

Mais il ne faut pas oublier que les généralisations, concernant la structure moléculaire qui conditionne l'action œstrogène, sont souvent hâtives et conduisent parfois à des conclusions erronées.

Il en est ainsi des assertions de FRIEDMANN [865]. La série des diols, dérivés du dihydro. 9.10. dibenzo. 1.2.5.6. anthracène, contient en effet à la fois des composés inactifs et des composés actifs. Inversement, le calciférol et l'ergostérol, qui ne contiennent aucun noyau aromatique ou furanique, sont œstrogènes [COOK et DODDS, 464].

3. Activité et structure. — L'activité maximum de la folliculine est liée à la présence de la fonction cétone et d'un hydroxyle.

Les composés dans lesquels la fonction cétone est masquée ne sont actifs que si l'organisme est capable de les décomposer; la rapidité et l'intensité de l'action œstrogène sont fonction de la rapidité avec laquelle la folliculine est libérée. L'éther méthylique, la semi-carbazone, sont inactifs; le mono-acétate est aussi actif que la folliculine [BUTENANDT, 331]; l'oxime exerce une faible action; le benzoate exerce une action prolongée; l'hydrate de folliculine est moins actif que la folliculine, mais il aurait une action un peu plus prolongée [CURTIS et DOISY, 560].

SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG [2044] ont montré que 10.000 U. S. de benzoate de folliculine données en une fois, par voie intra-musculaire, exercent chez la Femme une action comparable à celle de la même dose de folliculine α administrée en 8 fois.

L'activité persiste quand la fonction cétone est remplacée par une fonction alcool secondaire. Toutefois, l'activité du produit ainsi obtenu : dihydrofolliculine, est influencée par le mode d'administration; elle est plus élevée en injections fractionnées en solution aqueuse [SCHWENK et HILDEBRANT, 2077], plus faible en injection unique en solution huileuse [GIRARD, 906].

ACTIVITÉ MOYENNE DES DIVERS PRINCIPES ŒSTROGÈNES

0,1 γ		
α folliculine.....	0,025	(1)
Dihydrofolliculine.....	0,03-0,05	(2)
Benzoate de folliculine.....	0,10	(3)
Equiline.....	0,15	(9)
$\leq 1 \gamma$		
α folliculine.....	0,125	(4)
β folliculine.....	0,2-0,25	(2)
δ folliculine.....	0,5-1,0	(5)
Equiline, hippuline.....	0,8-10	(6)
$\leq 5 \gamma$		
Equilénine.....	1,5-2,5	(6)
Oxime.....	2,0	
10 γ		
Hydrate de folliculine.....	10,0	(7, 8)

POIDS EN γ DE UNE UNITÉ

	En solution aqueuse			En solution huileuse	
	R (10)	R (11) (*)	S (12)	R (10)	S (13)
Cétohydroxyœstrine. (Theelin)...	0,60	0,33	0,06	1,06	0,125
Trihydroxyœstrine. (Theelol).....	0,51	0,66	0,125	4,77	0,66
Benzoate de dihydrofolliculine (14)				0,03	0,12

R : essai sur le Rat ; S : essai sur la Souris.

(1) En solution aqueuse, injections fractionnées [BUTENANDT, 332].

(2) SCHWENK et HILDEBRANDT [2075]. Pour DAVID [592], la dihydrofolliculine est deux fois plus active que la folliculine.

(3) Action retardée et prolongée.

(4) En solution huileuse, une injection [BUTENANDT, 332].

(5) BUTENANDT et STOERMER [349].

(6) GIRARD et coll. [907, 908, 910]. L'activité de l'équiline administrée en solution dans l'alcool à 10 p. 100, contenant 0,5 p. 100 de CO_3Na_2 , est égale à 50 p. 100 de celle de la folliculine α ; en solution neutre, à 30 p. 100 seulement.

(7) MARRIAN et HASLEWOOD [1581].

(8) BUTENANDT et BROWNE [337].

(9) DAVID et DE JONGH [597].

(10) BURN et ELPHICK [316].

(11) Test de DOISY et CURTIS (CURTIS et DOISY, 560). L'action œstrale du theelol est plus prolongée que celle de la theelin.

(12) MARRIAN [1575].

(13) BUTENANDT et HILDEBRANDT [339]. Le temps de latence et l'action œstrale sont plus prolongés dans le cas de la theelin que dans le cas du theelol.

(14) DAVID, DE JONGH et LAQUEUR [598].

COMPARAISON ENTRE LA FOLLICULINE ET SON HYDRATE. — Si l'on compare l'hypertrophie pondérale de l'utérus de la Rate impubère, causée par des doses croissantes de folliculine et d'hydrate de folliculine, on s'aperçoit [DORFMAN, GALLAGHER et KOCH, 659] que l'hydrate de folliculine donne une réponse pour des doses plus faibles que la folliculine, mais que, si l'on augmente les doses, les réponses de la folliculine augmentent très rapidement, tandis que celles de l'hydrate restent stationnaires. Vis-à-vis de la formation du canal vaginal, l'hydrate est plus actif que la folliculine. L'action de l'hydrate de folliculine sur le mâle, sur la mamelle, est comparable à l'action sur l'œstrus [DAVID, DE JONGH et LAQUEUR, 598].

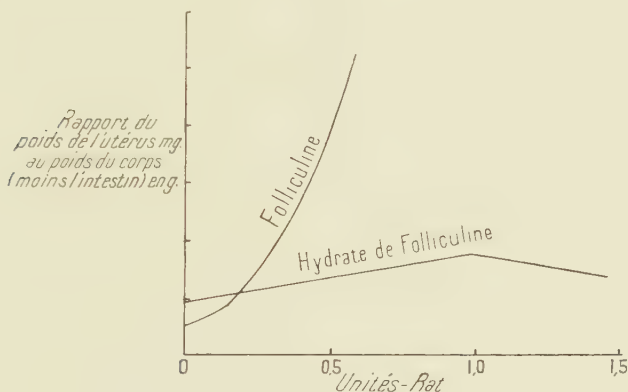


FIG. 2. — Activité comparée de la folliculine et de l'hydrate de folliculine. [D'après DORFMAN, GALLAGHER et KOCH, 659.]

INFLUENCE DE LA RÉDUCTION. — Sur la Souris castrée, la dihydro-folliculine est deux fois plus active que la folliculine, le diacétate de dihydrofolliculine quatre fois moins, le monobenzoate deux fois moins, le dibenzoate est inactif. L'hydrolyse permet de retrouver l'activité. L'équiline réduite est deux fois plus active que l'équiline [DAVID, 592, 593].

L'action épithéliotrope et l'action myotrope appartiennent-elles à deux fonctions différentes ?

L'effet myotrope peut s'accroître plus que l'épithéliotrope : la dihydrofolliculine, son monobenzoate et son diacétate sont de quatre à sept fois plus actifs sur les fibres lisses, et deux fois sur l'œstrus, que la folliculine. Toutefois, il n'y a actuellement aucune raison de les dissocier [DAVID, FREUD et DE JONGH, 596].

D'après DAVID et DE JONGH [597] à égalité d'activité œstrogène, il

faut, par voie sous-cutanée, chez la Souris, 0,10 γ de folliculine (œstrone), 0,15 γ d'équiline; chez le Rat, il faut 0,10 γ d'œstrone et 0,75 γ d'équiline.

L'équiline est plus active que la folliculine pour déterminer l'œstrus chez le Rat castré, le développement de l'utérus et l'ouverture du vagin chez la Rate impubère, l'inhibition du développement des organes génitaux du mâle, le développement de la glande mammaire du Cobaye et la métaplasie de l'épithélium prostatique chez la Souris. Ces deux principes sont équivalents en ce qui concerne l'inhibition des glandes préputiales et des vésicules séminales du Rat entier, le développement des vésicules séminales du Rat jeune castré, le développement des mamelons chez le Cobaye. La folliculine est plus active vis-à-vis du développement des glandes préputiales de la femelle impubère et de celui des vésicules séminales chez la Souris castrée.

L'accroissement du pouvoir œstrogène s'accompagne d'un accroissement d'activité sur les vésicules séminales. La dihydrofolliculine est deux fois plus œstrogène que la folliculine [DAVID, 592], mais son monobenzoate et son diacétate ont à peu près la même activité que la folliculine.

Les substances dépourvues d'action sur les vésicules séminales n'ont pas d'action œstrogène.

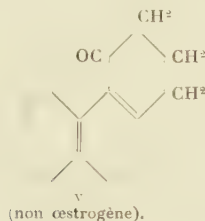
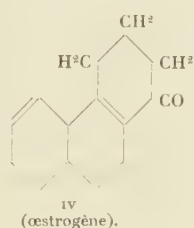
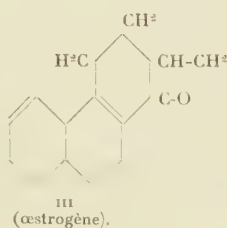
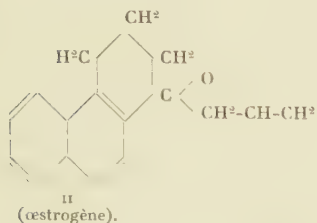
Le tissu périurétral et la prostate répondent surtout à la folliculine et au monobenzoate de dihydrofolliculine; ils répondent peu à l'équiline et à l'hydrate de folliculine. Les glandes préputiales répondent bien à la dihydrofolliculine [DAVID, FREUD et DE JONGH, 596].

FRIEDMAN [864] a cherché quels étaient, dans la molécule de folliculine, les groupements structuraux indispensables à l'existence du pouvoir œstrogène. Il fait les remarques suivantes.

Dans la folliculine, le carbone 17 reste relié au noyau aromatique par les carbones 13, 12, 11 et 9, et 13, 14, 8 et 9. Les 4 carbones 13, 14, 8 et 9 sont les centres d'asymétrie de la folliculine; en même temps, ils constituent la liaison entre les noyaux B (II) et C (III) (C 8 et C 9), C (III) et D (IV) (C 13 et C 14); l'orientation dans l'espace de la molécule de folliculine est due à l'arrangement des 4 atomes de carbone 13, 14, 8 et 9.

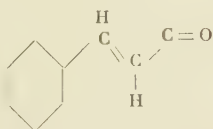
Il est remarquable que, pour obtenir le pouvoir œstrogène, il ne soit pas nécessaire de relier le radical carbonyle au noyau aromatique par des atomes de C orientés d'une manière définie. Une liaison par deux carbones est suffisante pour que le pouvoir œstrogène soit net, bien que faible. Ce fait découle des travaux de COOK et coll. [467, 468], et de BLUM-BERGMANN [205] qui ont étudié certains dérivés du phénanthrène. Le 1. oxy. 1. allyl. 1.2.3.4. tétrahydroxyphénanthrène (II) et le

1, cét. 2, méthyl. 1.2.3.4. tétrahydroxyphénanthrène (III) sont actifs [BLUM-BERGMANN, 205]. Le 1, cét. 1.2.3.4. tétrahydrophénanthrène (IV) est actif, tandis que le 4, cét. 1.2.3.4. tétrahydrophénanthrène (V) est inactif.



La comparaison des formules II, III, IV, V, et de celle de la folliculine, démontre que, pour provoquer l'œstrus, le radical carbonyle ou la fonction alcoolique correspondante doit être relié au noyau I par deux atomes de carbone (formules II, III, IV), tandis que le produit est inactif quand il est relié par un seul C (formule V). Les noyaux II et III de la folliculine sont reliés dans la position *trans*, puisque la folliculine est une molécule plane. Ce fait, et les résultats obtenus avec le dérivé hydrogéné du phénanthrène, posent la question du rôle des noyaux III et II. Si ces noyaux ne sont pas nécessaires, des composés dans lesquels le noyau benzénique serait relié à un carbonyle par deux atomes de C dans la position *trans* devraient être actifs.

Les aldéhydes aromatiques combinés à l'acide pyruvique donnent des acides α -cétoniques de formule générale :



Le sel de sodium est œstrogène. Il semble que le noyau I ne soit même pas nécessaire, car on peut le remplacer par le noyau furanique. On obtient l'acide furalpyruvique qui est encore plus actif d'après

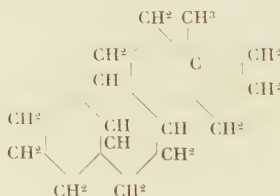
FRIEDMANN [864]. Par contre, COOK et DODDS [465] trouvent le benzy-lidène pyruvate de sodium et le furylidène pyruvate de sodium inactifs à la dose de 100 milligrammes. D'autre part, ils critiquent [464] les généralisations de FRIEDMANN; tous les termes d'une série ne sont pas actifs; le calciférol, l'ergostérol, qui ne contiennent pas le groupement furanique, sont cependant œstrogènes.

FRIEDMANN [865] estimant que les doses employées par COOK et DODDS étaient insuffisantes, COOK, DODDS et WARREN [470] ont montré que la dose de 300 milligrammes est mortelle et non œstrogène chez le Rat; la dose de 24 milligrammes, par contre, est supportée par la Souris; elle n'est pas non plus œstrogène.

B. — RAPPORTS ENTRE LA FOLLICULINE ET D'AUTRES PRINCIPES ORGANIQUES

1. *Folliculine et hormones sexuelles.* — a) RELATIONS ENTRE LES HORMONES FEMELLES. — Le groupe de l'œstrane comprend les hormones sexuelles femelles, moins la progesterone; il est caractérisé par la présence de 18 atomes de carbone dans la molécule; la constitution chimique des représentants de ce groupe est maintenant presque entièrement élucidée.

L'œstrane [ADAM, DANIELLI, DODDS, MARRIAN, PARKES et ROSENHEIM, 8] est un hydrocarbure saturé, $C^{18}H^{30}$, le 2. méthyl. 1.2. cyclopenténo-perhydrophénanthène.



Ce groupe comprend :

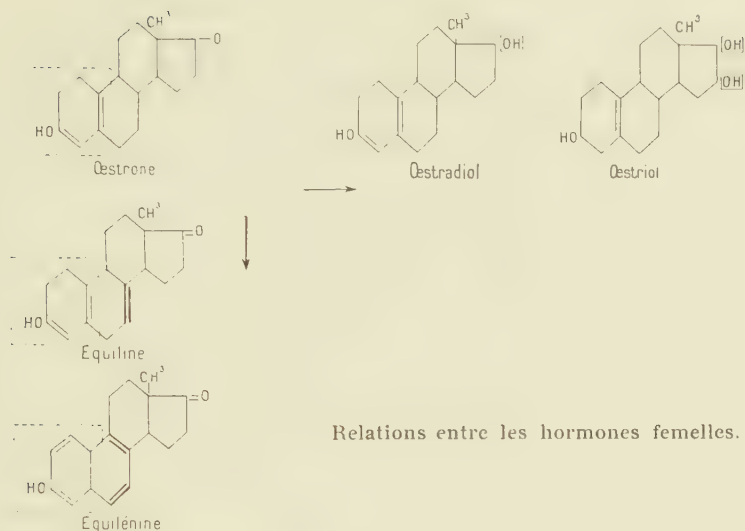
l'œstrone $C^{16}H^{22}O^2$, 3. hydroxy. 17. céto. 1.3.5. œstratriène;

l'œstradiol $C^{16}H^{22}O^2$, 3.17. dihydroxy. 1.3.5. œstratriène (dihydrofolliculine);

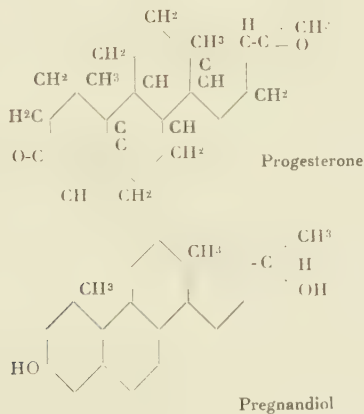
l'œstriol $C^{16}H^{24}O^3$, 3.16.17. trihydroxy. 1.3.5. œstratriène;

l'équiline $C^{18}H^{20}O^2$, 3. hydroxy. 17. céto., 1.3.5.6.8. œstrapentaène.

l'équilénine $C^{18}H^{18}O^2$, 3. hydroxy. 17. céto. 1.3.5.6.8. œstrapentaène [cf. COHEN, COOK, HEWETT, 433; LAQUEUR, 1373; MUSCHER, 1697].



La progesterone $C^{21}H^{30}O^2$ et le pregnandioli $C^{21}H^{34}O^2$ se placent à part :



Folliculine et hormone du corps jaune. — WINTERSTEINER et ALLEN [2398] ; FELS, SLOTTA et RUSCHIG [769] ; PENAU et VAN STOLK [1834] ; BUTENANDT, WESTPHAL et HEINZ [357] ; BUTENANDT, WESTPHAL et HOHLWEG [358], ont préparé l'hormone du corps jaune à l'état de pureté.

L'hormone lutéinique a été obtenue à partir du pregnandiol et du stigmasterol [BUTENANDT, 345, 356; FERNHOLZ, 770]. Sa structure moléculaire a été étudiée en particulier par BUTENANDT [343, 357], SLOTTA, RUSCHIG et FELS [2158]. Elle est accompagnée d'une oxycétone inactive $C^{21}H^{34}O^2$ (3. oxyéthyl-allo-étiocholylméthylcétone), qui a pu être préparée à partir de l'acide 3. acétoxy-bi-nor-allo cholanique [FERNHOLZ, 771].

C'est une substance cristallisée de formule brute $C^{21}H^{30}O^2$, contenant deux fonctions cétone.

L'hormone du corps jaune est donc assez voisine du prègnandiol : $C^{21}H^{30}O^2$; de l'hormone mâle : $C^{19}H^{30}O^2$, et de la folliculine : $C^{18}H^{22}O^2$.

On en connaît deux formes cristallines : α , rhombique; β , monoclinique, différant par leur point de fusion (α : + 128°, et β : + 121°), mais dont les solutions possèdent des propriétés physiques et chimiques identiques (maximum d'absorption à 2.400 U. Å.: α_D + 192° en solution alcoolique) [BUTENANDT et SCHMIDT, 346]; la question n'est pas encore tranchée de savoir s'il s'agit de deux polymères ou de deux isomères [NEUHAUS, 1714].

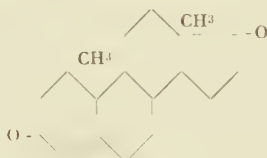
Pour certains, les propriétés pharmacodynamiques de ces deux principes : lutéostérone C et D, progesterone α et β , ne sont pas identiques [SLOTTA, RUSCHIG et FELS, 2157; SLOTTA, RUSCHIG et BLANKE, 2156; FELS, 765, 766, 767] et le mélange des deux est plus actif que pourrait le faire supposer l'activité propre des substances isolées; le pregnandione aurait la même action adjuvante [FELS, 766]. Pour d'autres expérimentateurs [BUTENANDT et HOHLWEG, 340; FERNHOLZ, 770; WINTERSTEINER et ALLEN, 2398], les deux produits sont rigoureusement identiques, du point de vue pharmacodynamique.

b) FOLLICULINE ET HORMONES MALES. — L'étude chimique des extraits urinaires a conduit KOCH [1272], LAQUEUR [1376], RUZICKA [1996], BUTENANDT et TSCHERNINS [352, 353], d'autres encore, à l'isolement d'une substance cristallisée de formule brute : $C^{19}H^{30}O^2$ ou $C^{18}H^{28}O^2$, P. f. + 178°; $\left(\alpha\right)_D^{20} + 93^{\circ}5$ dans l'alcool, possédant une fonction cétone et un hydroxyle, pas de double liaison. Récemment, DAVID, DINGEMANSE, FREUD et LAQUEUR [595] ont isolé du testicule une substance cristallisée : *testotérone*, possédant l'activité physiologique de l'*androstérone*, mais à une dose environ dix fois plus faible : 10 γ au lieu de 100 γ . RUZICKA et WETTSTEIN [1998] ont réalisé la synthèse de l'*androstérone*; cette substance, à la dose de 1-10 milligrammes, est sans action œstrogène sur la Souris ovariectomisée [WARREN, 2349].

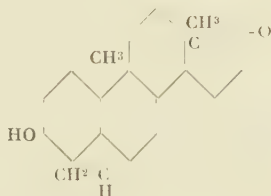
La similitude de structure entre l'hormone mâle et la folliculine,

toutes deux oxycétones tétracycliques non saturées; les rapports avec une substance mère, inactive sur le mâle comme sur la femelle : le pregnandiol, et avec l'hormone lutéinique, sont indiqués plus loin. Ces analogies sont étayées par les faits suivants : la masculine a été retrouvée dans l'urine de Femme normale ou en gestation [WOMACK et KOCH, 2434; KOCH, 1272; LOEWE, VOSS et ROTSCILD, 1518]; l'urine de Femme ovariectomisée n'en contient pas et on a retrouvé la masculine dans l'ovaire, le corps jaune [STEINACH et KUN, 2210]. Inversement, certains extraits testiculaires possèdent le pouvoir œstrogène et l'urine d'Homme donne des extraits œstrogènes [DOHRN, 643; LAQUEUR, DINGEMANSE, HART et DE JONGH, 1377; LAQUEUR, HART et DE JONGH, 1381; DINGEMANSE, FREUD, KOBER, etc., 624; FREEMAN, d'après BREM et LEOPOLD, 252]. Toutefois, quelques expérimentateurs ont obtenu des résultats négatifs [BREM et LEOPOLD, 252; FRANK et GOLDBERGER, 823].

Relation entre les hormones mâles et les hormones femelles. — L'androstène-3.17. dione, qui n'a pas été identifiée dans la nature :



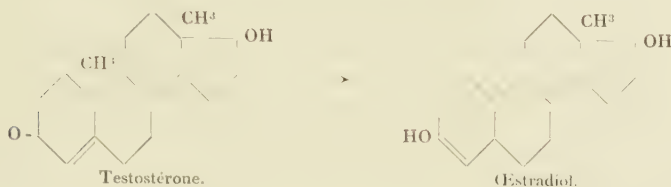
peut être considérée comme un intermédiaire entre le cholestérol et les hormones sexuelles [RUZICKA et WETTSTEIN, 1997]. Par réduction de la double liaison d'une fonction cétone, il peut être transformé en androstérone :



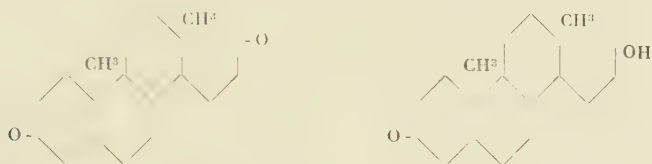
D'autre part, la déméthylation de l'androstène-3.17. dione conduit à l'œstrone.

La folliculine réduite $C^{18}H^{30}O^2$, dépourvue d'action œstrogène, est active à la dose de 8-10 milligrammes sur la crête du Chapon [SCHOELLER, SCHWENK et HILDEBRANDT, 2054].

D'une manière analogue, l'œstradiol peut être dérivé de la testostérone :



et la testostérone peut être considérée comme provenant de la réduction partielle de l'androstènedione :



2. Folliculine et substances cancérigènes. — Les recherches de BARRY et COOK [135], COOK [460, 461, 462, 471, 472], KENNAWAY [1239, 1240, 1241, etc.] et de leurs collaborateurs ont montré que les propriétés cancérigènes du goudron de houille sont dues à des principes définis dont certains peuvent être obtenus par synthèse. Actuellement, les principaux hydrocarbures cancérigènes sont le 1.2. benzopyrène; le 5.6. cyclopento. 1.2. benzanthrène; le 1.2.5.6. dibenzanthracène; le 9.10. dihydroxy. 9.10. di. n-propyl. 9.10. dihydro. 1.2.5.6. dibenzanthracène; le 6, isopropyl. 1.2. benzanthrène; divers dérivés du 1.2.5.6. dibenzanthracène, le chrysène.

Une des caractéristiques de certains de ces principes cancérigènes est la présence du noyau phénanthrène; il est donc permis d'envisager les relations de ces substances avec le cholestérol, les acides biliaires, l'œsgostérol et les hormones sexuelles. Mais cette similitude ne doit pas en faire oublier d'autres dont la signification est moins évidente : les glucosides cardiaques : strophantine, digitoxine; certains alcaloïdes : morphine et ses dérivés, la colchicine, contiennent également le noyau phénanthrène.

Il est intéressant toutefois, en ce qui concerne les substances œstrogènes d'une part, les principes cancérigènes d'autre part, d'envisager la possibilité d'une origine commune à partir du cholestérol [COOK, 462] et de rechercher si certains principes cancérigènes ne possèdent pas le pouvoir œstrogène.

On sait déjà [ASCHHEIM et HOHLWEG, 107] que les extraits de sub-

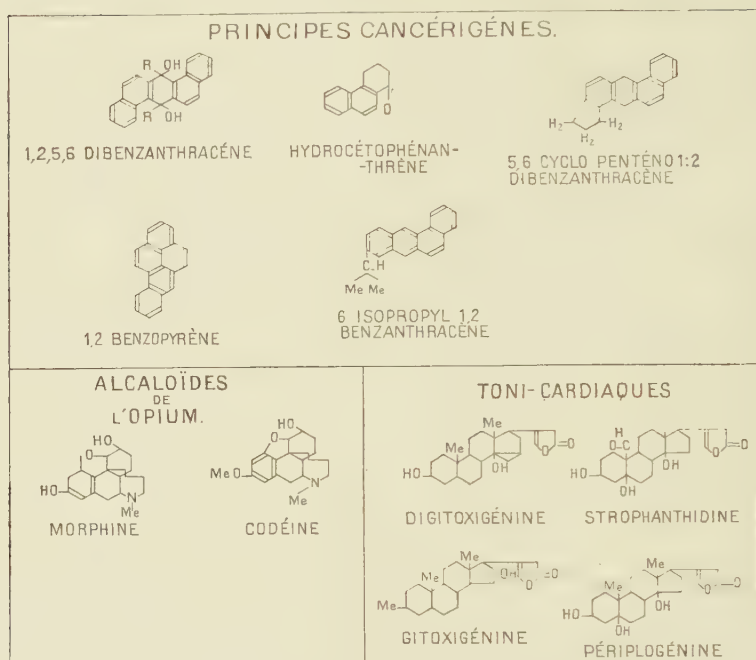


FIG. 4. — Relations entre la folliculine, les principes cancérigènes et certains agents pharmacodynamiques.

stances bitumineuses possèdent le pouvoir œstrogène. COOK, DODDS et collaborateurs [463, 467, 468] ont trouvé que les substances cancérigènes suivantes sont, à divers degrés, œstrogènes ; elles ne possèdent pas seulement d'ailleurs cette propriété et agissent aussi sur le plumage du Chapon. C'est le cas du 1. céto. 1.2.3.4. tétrahydrophénanthrène ; du 1.2.5.6. dibenzène. 9.10. di. n-butyl. anthraquinone ; du 7. méthoxy. 1.2. cyclopenténo. phénanthrène ; le 9.10. dihydro. 9.10. di. n-propyl. 9.10. dihydro. 1.2.5.6. dibenzène, qui est le plus puissant principe œstrogène obtenu par synthèse, est un dérivé du 1.2.5.6. dibenzanthracène, principe cancérigène ; enfin, le 1.2. benzopyrène et le 5.6. cyclopenténo. 1.2. benzanthracène sont à la fois fortement cancérigènes et faiblement œstrogènes. Par contre, le 1.2.5.6. dibenzanthracène, qui est cancérigène [SEELIG, 2085], n'est pas œstrogène.

D'autre part, BURROW et KENNAWAY [322] n'ont pas obtenu de réaction cancéreuse par l'application répétée de folliculine sur la peau de la Souris.

Il existe donc des substances cancérigènes qui ne sont pas œstrogènes, des substances œstrogènes qui ne sont pas cancérigènes et des

substances qui sont à la fois œstrogènes et cancérigènes. Toutefois, même dans ce dernier groupe, il n'y a pas parallélisme entre les deux propriétés. Les analogies entre la folliculine et les substances cancérigènes sont donc actuellement assez superficielles et exigent un examen plus approfondi.

3. Substances mères de la folliculine, rapports avec les stérols. —

L'urine de Femme enceinte renferme en grande abondance (2 milligrammes par litre) une substance, le pregnandiol, isolée par MARRIAN [1569], par DINGEMANSE [627], à laquelle BUTENANDT [329] attribue la formule brute $C^{21}H^{32}O^3$. Le pregnandiol ne possède pas de pouvoir œstrogène, même à la dose de 10 milligrammes [BUTENANDT, 329; MARRIAN, 1569; FRANK et SOBOTKA, 835]; il n'existe pas dans l'urine des mâles et dans celle des femelles non gestantes [MARRIAN, 1569]; l'urine de Jument n'en contient pas [BUTENANDT, 333], mais on y trouve un alcool saturé, probablement voisin du pregnandiol [HASLEWOOD, MARRIAN et SMITH, 1030].

Le pregnandiol est vraisemblablement un produit de dégradation des stérols, ses rapports avec les acides biliaires et la folliculine sont rendus vraisemblables par les considérations suivantes [BUTENANDT, WEIDLICH et THOMPSON, 354; BUTENANDT, 333] :

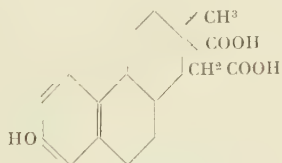
1° La décomposition de l'acide cholalique donne l'acide étiobilique, lequel, réduit par le sélénium, donne l'acide phénoldicarbonique et le 1.2. diméthylphénanthrène, dont le picrate a été identifié au produit synthétique [BUTENANDT, WEIDLICH et THOMPSON, 354]. D'autre part, le diméthylphénanthrène a pu être obtenu à partir de la folliculine :

Hydrate de folliculine.



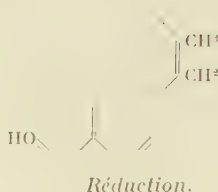
Fusion alcaline.

Acide phénol-dicarboxylique.



Déshydrogénation.

Diméthyl-phénanthrol.



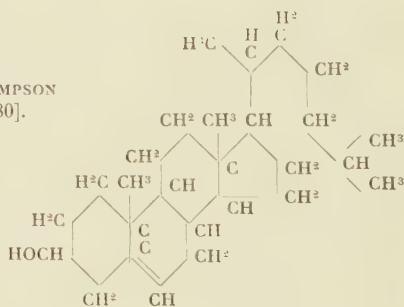
1.2. Diméthylphénanthrène.

Ce corps a été également obtenu par déshydrogénéation de l'acide étiobilanique [BUTENANDT, STOERMER et WESTPHAL, 350], lui-même produit de déshydrogénéation des acides biliaires [WIELAND, SCHLICHTING et JACOBI, 2386] et obtenu par synthèse [HAWORTH et SHELDRICK, 1042].

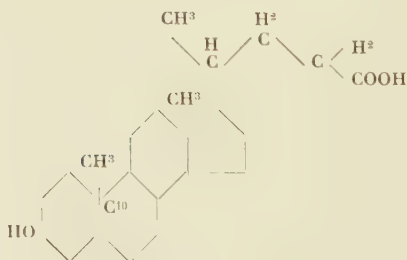


La série des transformations suivantes permet de passer du cholestérol à la folliculine. Toutefois, sa réalité n'a pas été démontrée par l'expérience directe.

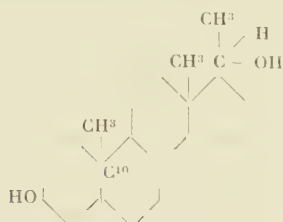
Cholestérol [WINDAUS, 2393 ; HEILBRON, SIMPSON et SPRING, 1050 ; ROSENHEIM et KING, 1980].



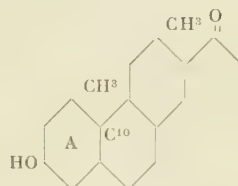
Acide lithocholique.



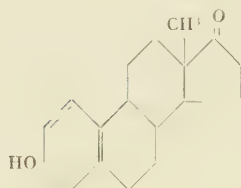
Pregnandiol



Perte du groupement oxéthyle.

Oxycétone saturée
 $C^{19}H^{32}O^2$.Aromatisation du noyau A.
perte de CH^3 en C^{10} .

Folliculine.



Cette transformation (aromatisation) est analogue à celle par laquelle on passe de l'ergostérol au néoergostérol. L'aromatisation peut ne pas être limitée à un seul noyau de l'hormone; on passerait ainsi aux folliculines moins saturées, équiline $C^{18}H^{20}O^2$ et équilénine $C^{18}H^{18}O^2$, trouvées dans l'urine de Jument.

Du point de vue physiologique, le phénomène reste très obscur; on sait que l'ablation des ovaires ou des testicules ne modifie pas la teneur du sang en cholestérol [RANDLES et KNUDSON (1894)].

Nous avons vu plus haut que l'ergostérol, le néoergostérol et le calciférol possédaient, employés à forte dose, le pouvoir œstrogène.

Il n'est pas douteux qu'il existe entre les hormones sexuelles une étroite parenté, que leur origine à partir du cholestérol est vraisemblable et il est légitime de les faire rentrer dans une même famille de corps. On peut même dénier aux hormones sexuelles le caractère d'hormones vraies, du fait de leur pluralité et du fait qu'elles représentent des stades variés du catabolisme des stérols [NIELSON, 1737]. Toutefois, ces analogies ne doivent pas faire perdre de vue les différences très nettes qui existent entre leurs propriétés pharmacodynamiques et le fait qu'une communauté d'origine vraisemblable ne

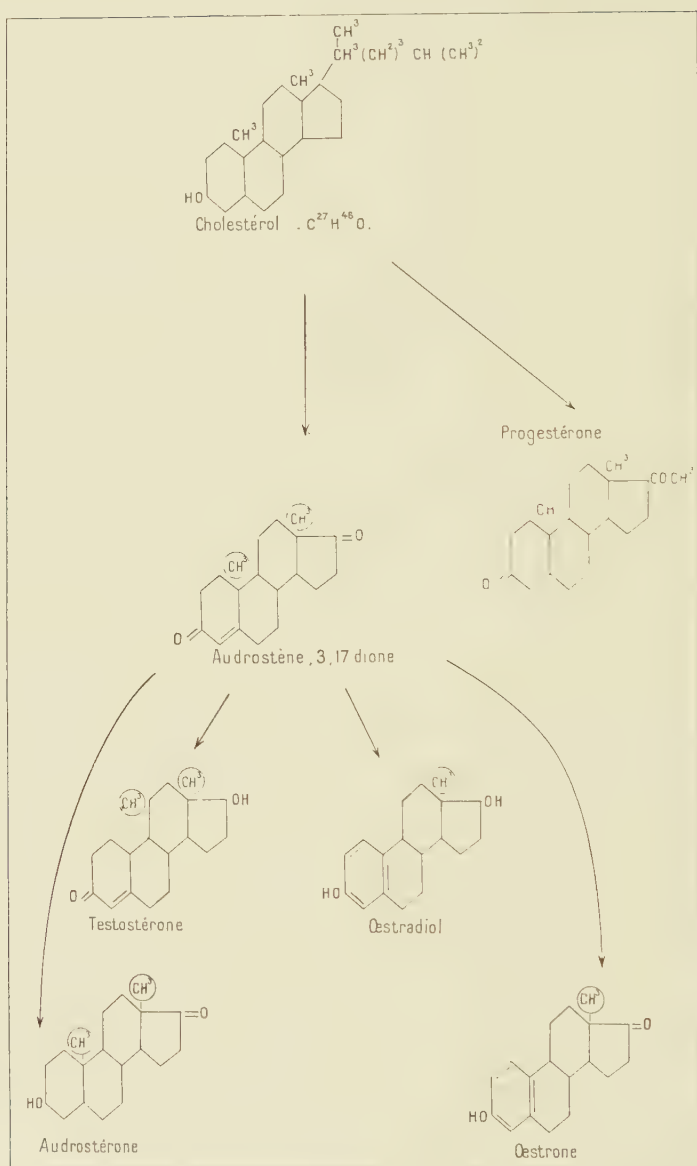


FIG. 6.

Du cholestérol aux hormones sexuelles.

signifie nullement que si le passage direct d'une hormone à une autre est possible *in vitro*, il se réalise dans l'organisme.

Nous n'insisterons donc pas sur ces relations, dont l'étude est cependant du plus haut intérêt pour la connaissance du métabolisme du cholestérol et pour celle du mécanisme de la formation des hormones sexuelles. Faisons cependant remarquer que la testostérone, principe extrait du testicule, est dix fois plus active que l'androstérone, extraite de l'urine mâle, que la folliculine ovarienne est représentée par une substance plus active que la folliculine urinaire; enfin, en ce qui concerne l'hormone lutéinique, on peut se demander si le pregnandiол, si abondant dans l'urine de Femme durant la gestation, ne représente pas la forme d'élimination de l'hormone lutéinique, hormone que l'on ne trouve dans l'urine qu'en quantité très faible. Le pregnandiол serait un produit d'élimination de l'hormone lutéinique, comme le coprostérol est un produit d'élimination du cholestérol.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut se représenter de la façon suivante la parenté entre les hormones sexuelles femelles et les principes voisins [cf. DODDS, 637].

DEUXIÈME PARTIE

LES TRAVERSÉES DE LA FOLLICULINE

Classiquement, la folliculine est sécrétée par l'ovaire, de là elle se répand dans le sang et s'élimine par divers émonctoirs, le rein en particulier. La folliculine présente donc une certaine stabilité qui l'oppose aux hormones comme l'adrénaline ou l'insuline, qui sont rapidement détruites dans l'organisme dès leur libération par la glande qui les sécrète.

Nous examinerons d'abord l'origine de la folliculine. Cette étude nous montrera que l'hormone ne provient pas exclusivement de l'ovaire; nous dirons ensuite son comportement dans le sang et son élimination, aux diverses étapes de la vie sexuelle.

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE DE LA FOLLICULINE

L'hormone ovarienne a été naturellement recherchée tout d'abord dans l'ovaire et, pendant longtemps, cet organe a été considéré comme étant le lieu exclusif de la formation de la folliculine. Mais l'observation et l'expérience ont vite montré que, dans l'organisme femelle, des tissus autres que le tissu ovarien étaient capables de former des principes possédant des propriétés chimiques et pharmacodynamiques très voisines et parfois identiques. Bien plus, la constatation de la présence de folliculine chez le mâle est venue compliquer le problème. Enfin, le fait que des principes œstrogènes ont été extraits des végétaux a montré que la formation de la folliculine doit être considérée comme un processus général qui n'est pas lié exclusivement au fonctionnement du tissu ovarien.

I. — FORMATIONS GÉNITALES

A. — ROLE DE L'OVAIRE DANS L'ÉLABORATION DE LA FOLLICULINE

1. *La folliculine ovarienne, en dehors de la gravidité.* — a) LE LIQUIDE FOLLICULAIRE ET LES FOLLICULES DE DE GRAAF. — En 1922, FRANK [806] met en évidence les propriétés du liquide folliculaire; en 1923, SEABORN et CHAMPY [2080] obtiennent des résultats analogues; COURRIER, en 1924 [500], confirme ces résultats; mais c'est sans conteste à ALLEN et DOISY [44] (1923) que revient le mérite d'avoir parfaitement démontré le pouvoir œstrogène du liquide folliculaire.

Ces résultats furent confirmés par de très nombreux travaux. FRANK et GUSTAVSON [831]; ALLEN, PRATT et DOISY [55]; BROUHA et SIMONNET [270, 271], en 1925; ALLEN [25], en 1926; DOISY, RALLS et JORDAN [652]; LANGE [1362]; PARKES et BELLERBY [1818]; LAQUEUR

et coll. [1383]; LOEWE et VOSS [1513]; DOISY, RALLS, ALLEN et JOHNSTON [651]; FAMIANI [734]; d'autres encore, qui précisèrent la répartition quantitative de l'hormone dans le tissu ovarien et étendirent cette constatation à diverses espèces de Mammifères (Vache, Truie, Brebis, Jument), aux Oiseaux [ALLEN, WHITSETT, HARDY et KNEIBERT, 60; FELLNER, 743; LOEWE, VOSS et PASS, 1517], aux Poissons [FELLNER, 743].

On compte de 1.000 à 7.000 U. R. par litre de liquide folliculaire [Femme : ALLEN, PRATT et DOISY, 55; ALLEN, PRATT, NEWELL et BLAND, 57; — Truie : D'AMOUR et coll., 72; DOISY, RALLS, ALLEN et JOHNSTON, 651; ALLEN et DOISY, 44; RALLS, JORDAN et DOISY, 1893; BOYD et ELDEN, 239; — Vache : FRANK, 806; ALLEN et DOISY, 44; PARKES et BELLERBY, 1816; — Brebis : ALLEN et DOISY, 44; — Jument : HART, DE JONGH, etc., 1015; PARKES et BELLERBY, 1816; ZONDEK, 2453].

La taille des follicules, c'est-à-dire leur degré de maturité, influence l'activité du liquide folliculaire. Ainsi, l'ovaire de Femme, peu après l'ovulation, dans lequel on ne trouve que de petits follicules, contient seulement le quart ou le sixième de la quantité d'hormone que l'on trouve dans un seul follicule mûr : les petits follicules sont, en effet, moins riches que les gros [ZONDEK, 2453; ZONDEK et ASCHHEIM, 2477, 2478, 2479]. Les follicules, qui contiennent moins de un demi-centimètre cube de liquide folliculaire, donnent des résultats négatifs, tandis qu'un follicule humain mûr, qui contient 2 à 3 centimètres cubes de liquide, renferme de 8 à 12 unités-Rat de folliculine.

Les follicules hémorragiques sont peu actifs [BROUHA et SIMONNET, 272]. Les kystes folliculaires bordés de cellules de la granulosa renferment des quantités considérables de folliculine; les kystes séreux, les kystes dermoïdes n'en contiennent pas [FRANK, 830; PAPANICOLAOU et BLAU, 1794; ALLEN et DOISY, 46]; les kystes folliculaires à liquide coloré sont plus actifs que ceux à liquide clair [BROUHA et SIMONNET, 272]; les kystes folliculaires de la Vache [BECKER, 147], ceux de la Jument [KRSNYAK, 1309], contiennent de la folliculine, 10 U. S. au centimètre cube [VOGT, 2325]. Les tumeurs de l'ovaire à cellules thécales sécrètent de la folliculine [MELNICK et KANTER, 1625]; les tumeurs à cellules de la granulosa également [NEUMANN, 1720].

b) LE CORPS JAUNE. — Les premières recherches concernant la présence de folliculine dans le corps jaune avaient fourni des résultats positifs [ADLER, 13 (1912); ISCOVESCO, 1139 (1912); FELLNER, 740 (1913); HERRMANN, 1064 (1915); FRANK et ROSENBLOOM, 834 (1915); FRAENKEL, 804 (1929)]. Plus tard, les constatations devinrent contradictoires; certains expérimentateurs trouvent les extraits de corps

jaune dépourvus d'action œstrogène [ALLEN et DOISY, 46; JOHNSTON et GOULD, 1163; KAUFMANN et DUNKEL, 1224; PROBSTNER, 1881]; d'autres, au contraire, leur reconnaissent cette action [ALLEN et DOISY, 47; PROBSTNER, 1881; PRATT, 1875]. ALLEN, PRATT et DOISY [55] trouvent près de 6.000 U. R. dans le corps jaune de Femme; les corps jaunes de Truie et de Vache donnent aussi des extraits œstrogènes [ALLEN et MEYER, 64; FRANK, 807, 808; D'AMOUR et coll., 72; COTTE et PALLOT, 493; PAYNE et coll., 1828; ELDEN, 683] et le taux varie avec l'âge du corps jaune, 3 U. R. p. 100 grammes au moment de la rupture, du 6^e au 15^e jour [BOYD et ELDEN, 239]. Chez la Femme, le corps jaune de gestation contient peu de folliculine, tandis que le corps jaune prélevé, alors qu'un ovule a pu être recueilli dans les trompes, contient plus de dix mille unités au kilogramme [ALLEN, PRATT, NEWELL et BLAND, 57]; l'activité décroît d'ailleurs beaucoup le 20-22^e jour du cycle [ZONDEK et ASCHHEIM, 2478].

La folliculine contenue dans le corps jaune y est-elle sécrétée ou emmagasinée ? Pour ELDEN [683], il s'agirait d'une accumulation passive. Il est possible que les corps jaunes jeunes contiennent de petites quantités de ce que ROBINSON [1956] a appelé le liquide folliculaire tertiaire, sécrété après l'ovulation, qui occupe la partie centrale du corps jaune pendant les premiers jours de sa formation, et qui renferme une forte proportion de folliculine [ALLEN et coll., 49; PARKES et BELLERBY, 1816]. Il est toutefois impossible d'attribuer au corps jaune le rôle fondamental dans la production de folliculine comme le pense FELLNER [751].

Les kystes lutéiniques peuvent être très riches en folliculine, 10.000 U. S. par litre dans un cas de SIEGMUND [2132], ou très pauvres [PROBSTNER, 1883; BECKER, 147].

c) LE STROMA OVARIEN. — Le stroma ovarien est très inégalement riche en folliculine : celui de la Femme est inactif [ALLEN, PRATT, NEWELL et BLAND, 57; DICKENS, DODDS et WRIGHT, 616; PARKES et BELLERBY, 1816; ZONDEK, 2453; ZONDEK et ASCHHEIM, 2478; PROBSTNER, 1881]. ZONDEK [2462], ZONDEK et ASCHHEIM [2478] le trouvent actif durant la grossesse, quand il contient des follicules atrophiques. THAYER et DOISY [2249] trouvent 167 U. R. dans le stroma contre 933 dans le liquide folliculaire; au contraire, PARKES et BELLERBY [1815] trouvent le stroma ovarien plus riche que le liquide folliculaire. DOISY [651] dose 125 à 175 U. R. dans le stroma contre 200 à 2.000 dans le liquide folliculaire, chez la Truie. VOGT [2325] obtient des résultats négatifs par l'implantation (100-300 milligrammes) d'ovaires de Jument, de Truie, de Chienne.

Le problème est d'ailleurs délicat à résoudre, car la paroi des follicules contient de la folliculine en quantité importante [ZONDEK, 2453], puisqu'il suffit de 0,18 g. à 0,22 g. pour obtenir l'effet œstral chez le Rat [ALLEN, PRATT, NEWELL et BLAND, 57]. Il est donc extrêmement difficile de préparer du tissu ovarien ne contenant pas de follicules; d'autre part, au voisinage de gros follicules, les vaisseaux sanguins et lymphatiques sont très dilatés : il est vraisemblable qu'ils contiennent de la folliculine; en outre, il faut tenir compte de la possibilité d'une diffusion, *post mortem* de l'hormone contenue dans les follicules.

d) LIEU DE FORMATION DE LA FOLLICULINE DANS L'OVAIRE. — Nous discuterons plus loin l'hypothèse de SÉGUY [2088] qui soutient que la folliculine n'est pas une hormone ovarienne (p. 83).

L'élaboration de la folliculine n'est pas nécessairement liée au développement complet du follicule : on peut observer, chez l'animal, des manifestations œstrales dans des conditions où il n'y a pas de maturation folliculaire [HECKMAN et NETER, 1047]. On trouve de la folliculine dans l'ovaire de sujets impubères qui manifestent d'ailleurs l'influence de l'hormone avant qu'il y ait ovulation [FELLNER, 754].

Ainsi, le rythme œstral persiste chez des animaux (Souris, Furet) dont les follicules ont été détruits par les rayons X [BRAMBELL, 246; PARKES, 1824; GELLER, 889; SCHUGT, 2070]. La réalisation de cette expérience présente des difficultés techniques qui rendent son interprétation délicate [DRIPS et FORD, 662]. L'application des rayons X ne permet pas d'obtenir à volonté et à coup sûr une destruction totale des formations folliculaires. Un certain nombre de petits follicules et d'ovocytes primaires ne sont pas touchés par l'irradiation, même lorsqu'elle est intense. Aussi DRIPS et FORD [662] concluent-ils, contrairement à BRAMBELL, PARKES et FIELDING [246]; BRAMBELL, FIELDING et PARKES [244]; PARKES [1806, 1807, 1808]; SCHUBERT [2069], que lorsqu'il y a atrophie complète des structures fonctionnelles, les processus vaginaux cycliques cessent de se manifester. L'opinion de GENTHER [891] est analogue. Enfin, il y aurait lieu de s'assurer que les rayons X seuls, en l'absence d'ovaire, ne sont pas capables de faire apparaître le rut; on sait, en effet [SILBERSTEIN, ENGEL et MOLNAR, 2137], que, dans ces conditions, des substances œstrogènes se forment, en l'absence même de formations ovariennes (p. 251).

D'autres observations et d'autres expériences, prises au hasard, prouvent que la maturation folliculaire n'est pas nécessairement liée à la production de folliculine. Les signes vaginaux de l'œstrus apparaissent chez la Pipistrelle (*Vesperugo pipistrellus*) au mois de septembre, alors que l'ovaire ne contient pas de follicule mûr, la ponte

ovulaire ne s'effectuant que beaucoup plus tard, après l'hivernation [COURRIER, 497, 499, 508]. Le rut permanent s'observe chez des Cobayes dont les ovaires, frappés de dégénérescence kystique, ne contiennent ni corps jaune, ni follicules [COURRIER, 503]. La castration, 36 à 48 heures avant la maturation folliculaire, n'empêche pas l'apparition des signes vaginaux de l'œstrus, bien que les follicules n'aient pas encore atteint leur maturité au moment de l'intervention [SCHUBERT, 2069]. Lorsque l'effet vaginal de la folliculine commence, le diamètre des follicules n'a pas atteint son maximum [BRAMBELL et PARKES, 245], leur développement n'est pas encore terminé.

L'apparition de l'œstrus consécutif à l'administration d'hormone antéhypophysaire peut se produire sans que l'action ovarienne de l'hormone soit accentuée ou même apparente [LIPSCHÜTZ, 1458; LIPSCHÜTZ, KALLAS et PAEZ, 1461]. L'effet vaginal peut encore se produire si l'on pratique l'ovariectomie 30 heures après l'administration d'hormone gonadotrope [FELS, 762].

PROBSTNER [1881], ASCHHEIM [103], ZONDEK [2462, 2476], par la méthode des implantations, avaient localisé la formation de la folliculine dans les cellules de la thèque interne. L'ovariectomie double, 36-48 heures avant l'œstrus, n'empêche pas son apparition [PARKES et BRAMBELL, 1821]. MORICARD [1670, 1671, 1673], en se basant sur une étude cytologique approfondie, admet que la sécrétion de la folliculine est le fait des cellules de la thèque interne, qui possèdent un chondriome, une zone de Golgi et une organisation endocrinienne, tandis que la sécrétion du liquide folliculaire est assurée par les cellules de la granulosa, lesquelles ne possèdent pas d'organisation endocrinienne. De là, la folliculine suit deux voies: 1° elle pénètre dans la cavité folliculaire et se dilue dans le liquide folliculaire, où elle est utilisée par l'utérus au moment de la migration de l'ovule, en vue de sa nidation; peut-être assurerait-elle la maturation de l'ovocyte ? [MORICARD, 1670]; 2° elle passe dans la circulation générale, déterminant les phénomènes de l'œstrus et assurant l'apparition ou le maintien des caractères sexuels.

On peut conclure, des recherches de WESTMAN [2377] chez la Lapine, que la folliculine est formée par les cellules de la thèque interne, la lutéine par les cellules de la granulosa, le tissu interstitiel servant de dépôt.

2. La folliculine ovarienne durant la gravidité. — Tandis que la Femme non gravide élimine, quotidiennement, par litre d'urine, de 45 à 300 U. S. de folliculine, l'élimination pendant la grossesse s'élève en moyenne à 15.000 U. S. D'où provient la folliculine formée en si grande abondance dans l'organisme maternel durant la grossesse ? On peut

éliminer *a priori* une source exogène, alimentaire, qui serait insuffisante, et il est rationnel de chercher l'origine de l'hormone dans les formations nouvelles qui apparaissent pendant la gestation.

Il est possible que l'ovaire contribue à cette formation d'hormone [SIEGERT et SCHMIDT-NEUMANN, 2131 ; FELLNER, 739] ; dans ce cas, il faudrait admettre que le corps jaune ou le tissu interstitiel [SEITZ, 2092¹] sont capables d'assurer une sécrétion aussi abondante et progressivement croissante.

Le corps jaune gravidique jeune de la Femme contient de la folliculine [PHILIPP, 1838 ; ZONDEK et ASCHHEIM, 2478] ; mais, dès le deuxième mois de la gestation, il n'en contient plus [ALLEN, PRATT, NEWELL et BLAND, 57].

Le tissu ovarien renferme de la folliculine pendant la grossesse [CATCHPOLE et COLE, 391], à condition de contenir des follicules atréiques avec une thèque bien développée ; dans le cas contraire, il n'en contient pas [ZONDEK, 2462, cf. p. 351].

Evidemment, la présence de folliculine dans un organe ne signifie pas nécessairement qu'elle y soit formée. CATCHPOLE et COLE [391] trouvent, chez la Jument gravide, environ 500 U. R. par kilogramme de foie, 1.000 à 5.000 dans le rein, 300 dans l'ovaire, 1.000 dans le placenta.

Plus significatif est le fait qu'il est possible de pratiquer l'ovariectomie au cours de la grossesse sans interrompre celle-ci [ESSEN-MOELLER, 714 ; CRAMER, 546 ; FLATEAU, 783 ; ORGLER, 1782, etc.] et sans que le taux de folliculine sanguine ou urinaire diminue [SAIDL, 2003 ; SZARKA, 2236 ; castration au 4^e mois, JEFFCOATE, 1158 ; AMATI, 66 ; au 3^e mois, PROBSTNER, 1882 ; BRINDEAU et HINGLAIS, 255 ; et même au 34^e jour, WALDSTEIN, 2340]. ALLAN et DODDS [19] signalent cependant une légère diminution (de 2.000 U. S. à 1.300). Il en est de même chez la Jument lorsque la castration a lieu au 200^e jour de la gestation [HART et COLE, 1014]. Ces expériences ne démontrent pas que l'ovaire ne joue pas un rôle dans la production de la folliculine durant la grossesse ; elles ne prouvent pas, à la rigueur, qu'en l'absence d'ovaire il n'y ait pas vicariance de la part de l'œuf ; elles rendent toutefois probable l'intervention de ce dernier et ne sont pas en faveur d'une origine ovarienne prépondérante.

Nous ne nous arrêterons pas non plus aux autres formations maternelles extra-utérines, comme l'hypophyse, dont les variations anatomiques au cours de la grossesse, tout importantes qu'elles soient, ne peuvent pas rendre compte de la formation de folliculine durant cet état [SIEGERT et SCHMIDT-NEUMANN, 2131].

B. — ROLE DE L'ŒUF

1. *Le fœtus*. — L'intervention du fœtus a été proposée, à titre d'hypothèse, par MORICARD [1670]; elle est possible mais non nécessaire, puisqu'en cas de mort du fœtus avec rétention placentaire, l'élimination urinaire de folliculine persiste. L'extrait d'une vésicule chorionique contenant un embryon humain normal de 12,5 mm. (7 semaines environ), matériel entièrement dérivé de l'ovule, a donné une réponse positive chez la Souris [ALLEN, 28; ALLEN, PRATT et DOISY, 55].

Le sang du cordon contient de la folliculine, 1 à 3 U. S. par centimètre cube; le méconium contient 50 U. S. par gramme [NAITO, 1701]. SIEGERT et SCHMIDT-NEUMANN [2131] ont dosé la folliculine dans le sang maternel et dans le sang fœtal après l'accouchement. Ils obtiennent, avec le sang de la veine ombilicale, 73 p. 100 de résultats positifs (26 cas); avec le sang de l'artère ombilicale, 80 p. 100 de résultats positifs (25 cas); dans les mêmes conditions, le sang veineux maternel donne 65 p. 100 de résultats positifs (26 cas), le sang rétro-placentaire donne seulement 50 p. 100 de réponses positives (26 cas). Le fœtus contient donc plus de folliculine que la mère [LOEWE et VOSS, 1513; BRÜHL, 290]; tout se passe comme si le fœtus fabriquait cette hormone.

L'ovaire fœtal (ainsi que le testicule), dans l'espèce chevaline, peut intervenir dans la production de folliculine durant la gestation [BRILL, 254; COLE, HART, LYONS et CATCHPOLE, 443; ANDERSON, 83]. Dans cette espèce, en effet, l'ovaire peut atteindre 28 p. 100 du poids du fœtus et il paraît être en activité endocrinienne puisqu'il contient de la folliculine : 300-500 U. R. par kilogramme [CATCHPOLE et COLE, 391]; 5.000 [BRILL, 254]. Il est alors constitué essentiellement de cellules interstitielles. Il faut toutefois remarquer que l'on trouve aussi de la folliculine dans les organes de l'embryon : foie : 1.000 U. R.; rein : 600 U. R.; placenta : 700 à 1.000 [CATCHPOLE et COLE, 391]. Il n'est donc pas certain que la folliculine trouvée dans l'ovaire y soit sécrétée.

L'urine de Vache contient peu de folliculine durant la gravidité [LIPSCHÜTZ, VESHNJAKOV et WILIKENS, 1471], sauf pendant la deuxième moitié de la gestation [HISAW et MEYER, 1097; LIPSCHÜTZ, 1471; NIBLER et TURNER, 1732]. Or, dans cette espèce, les organes génitaux du fœtus ne subissent pas le développement observé dans l'espèce chevaline. Il en est de même de l'ovaire de fœtus de Porc [FRANK, 810]. Le fœtus de Brebis ne contient pas de folliculine [PARKES et BELLERBY, 1815].

Dans l'espèce humaine, SIEGERT et SCHMIDT-NEUMANN [2131], THOMAS [2255], n'ayant pas trouvé de follicules en maturation dans l'ovaire fœtal, estiment que celui-ci ne peut être la source de l'hormone trouvée pendant la grossesse. Il convient toutefois de rappeler que, au moins à la naissance, l'ovaire fœtal présente un certain degré d'activité fonctionnelle. Le rôle du fœtus est donc actuellement difficile à mettre en évidence.

2. Le liquide amniotique et le liquide allantoïdien. — On trouve de la folliculine dans le *liquide amniotique* de Vache [BROUHA et SIMONNET, 272 ; MORRELL, 1677 ; COURRIER, 499 ; PARKES et BELLERBY, 1815, etc.]. PHILIPP [1840] n'en trouve pas au 4^e mois (sans extraction) dans le *liquide allantoïdien*; MORRELL [1677] en trouve environ 90 U. R. par litre; VOGT [2325] en trouve environ 400 U. S. chez la Vache, la Chèvre, il n'en trouve pas chez la Chienne.

3. Le placenta. — Le placenta contient, en général, de la folliculine, mais les quantités trouvées sont assez variables d'une espèce à l'autre. Chez la Jument, au cours de la gestation [FELS, 756] : 1^{er} mois : moins de 1.000 U. S.; 5^e-7^e semaine : environ 1.000 U. S.; 9^e semaine : plus de 1.000 U. S. [KUEST, 1312]. Le placenta humain contient également de la folliculine [ALLAN, 18; COLLIP, 452; FELLNER, 751; ALLEN, 28; SLOTTA, 2155; LAQUEUR, 1382; DOISY, 651; SMITH, 2162] en quantité importante: 500 à 2.000 unités par kilogramme [LOEWE et VOSS, 1513]. Il en est de même du placenta de Chimpanzé [ALLEN et coll., 42, 54]. L'identification chimique de l'emménine à la folliculine (p. 30) a apporté la preuve du rôle du placenta dans la formation de l'hormone durant l'état de gravidité, rôle affirmé dès 1904 par HALBAN [980].

On trouve aussi de la folliculine, mais en plus petite quantité, dans le placenta des autres espèces : Jument [CATCHPOLE et COLE, 391; LENKEIT, 1416]; Vache [BROUHA et SIMONNET, 279; MORREL, 1675; VOGT, 2325]; Brebis [PARKES et BELLERBY, 1815; VOGT, 2325]; Truie [KUEST, 1314; VOGT, 2325]; ZONDEK [2462] n'en trouve ni dans le placenta de Vache ni dans celui de Truie; WATRIN [2354], non plus dans le placenta de Cobaye. Les résultats sont discutés pour la Rate [SELYE, HARLOW et MC KEOWN, 2098; ALLEN, 26], négatifs pour la Chienne [VOGT, 2325].

La présence de folliculine dans le placenta des espèces domestiques est intéressante à noter, car, chez les Bovins et les Ovins, dont le placenta est cotylédonaire, le placenta fœtal et le placenta maternel, qu'il est possible de séparer, contiennent l'un et l'autre de la folliculine [ALLEN, 28; PARKES et BELLERBY, 1819]. Il en est de même chez la Jument [CATCHPOLE et COLE, 391]. Par contre, le placenta zonaire de

la Chienne et de la Chatte contient peu de folliculine [FRANK, 813; VOGT, 2325]. C'est au trophoblaste que serait dévolue la fonction sécrétrice, du fait de l'élimination considérable de folliculine observée dans un cas de chorio-épithéliome [SNOO, 2182, 2183; non confirmé par SMITH et SMITH, 2167]. La déciduale ne contiendrait pas de folliculine [ALLEN, 32; ZONDEK, 2454].

SMITH et SMITH [2167] donnent la répartition suivante pour le placenta normal de Femme.

Age (mois)	U. R. par kg.	
	Partie maternelle	Partie fœtale
2 1/2	0	4.000
4	0	8.000
5	10.000	10.000
6	10.000	10.000

Pour des raisons diverses d'observation ou d'expérimentation, on peut admettre que la folliculine passe de la mère au fœtus [COURRIER, 506; LOEWE, 1499; SKOWRON et SKARZYNSKI, 2149], malgré l'opinion opposée de PARKES et BELLERBY [1817].

La disparition brusque de la folliculine de l'urine de la mère après la parturition indique un rapport avec l'œuf, mais non nécessairement avec le placenta; toutefois, comme la folliculine disparaît également chez le nouveau-né, l'intervention maternelle est très probable [voir CATCHPOLE et COLE, 391, chez la Jument]. Il faut toutefois remarquer que, dans cette espèce, contrairement à ce qui se passe chez la Femme, l'élimination urinaire de la folliculine commence à diminuer un à deux mois avant la mise-bas.

Il est donc vraisemblable que la folliculine trouvée dans l'organisme durant la gestation provient au moins en partie du placenta.

c. - ROLE DU TESTICULE

Le testicule d'Etalon renferme des quantités élevées de folliculine. Par la méthode des implantations, on trouve au moins 20.000 U. S. de folliculine par kilogramme de glande fraîche; par extraction, 66.000 U. S. par kilogramme [ZONDEK, 2471, 2472]; le testicule de Cheval serait donc l'organe le plus riche en folliculine qui soit actuellement connu.

Testicules d'Etalon.....	23.000 U. S.
Ovaires d'une Jument.....	70
Ovaires d'une Femme.....	60
Placenta de Femme.....	5.000
Placenta de Jument.....	5.000

On peut extraire, mais en moindre quantité, un principe œstrogène du testicule des représentants d'autres espèces domestiques (Taureau, Béliér) [BROUHA et SIMONNET, 283; LAQUEUR, 1377; FELLNER, 741; MAZER et GOLDSTEIN, 1616; GLIMM et WADEHN, 916; CARMINATI, 374; MIGLIAVACCA, 1641; FEE, MARRIAN et coll., 737; COURRIER, 515]. CHAMPY [400] admet que le testicule des Oiseaux sécrète de la folliculine. Les vésicules séminales ne contiennent que peu de folliculine, 10 à 50 U. I.

Il est difficile de dire quelles sont, dans le testicule, les cellules formatrices de folliculine. COURRIER [515] trouve que le testicule ectopique du Verrat possède un pouvoir œstrogène équivalent à celui du testicule normal dans la même espèce.

II. — FORMATIONS EXTRA-GÉNITALES CHEZ LES MAMMIFÈRES

Il est possible de préparer des extraits possédant l'activité œstrogène à partir de nombreux organes.

C'est le cas de l'*épiphyse* [BROUHA et SIMONNET, 279; SILBERSTEIN et ENGEL, 2135; ENGEL, 702, 703]; une glande pinéale d'Homme ou de Femme possède une activité égale à celle de 2 à 3 unités-Souris de folliculine.

Le *lobe antérieur de l'hypophyse* s'est montré actif [BROUHA et SIMONNET, 278].

L'activité du *foie* n'est pas négligeable [DINGEMANSE et LAQUEUR, 629; SCHROEDER et GOERBIG, 2067]; 200 U. S. au kilogramme [JANNEY et WALKER, 1149]; 80 U. R. [MORRELL, 1675]; le foie du fœtus de Cheval en contient également [COLE et coll., 443]. La *bile* est riche en folliculine : 600 à 800 U. R. par litre [GSELL-BUSSE, 953, 954, 955], au contraire du foie : moins de 1 U. R. pour 500 grammes de tissu frais [GSELL-BUSSE, 953].

Le *pancréas de Vache* donne 70 U. R. par kilogramme; au contraire, le *pancréas de Taureau* donne moins de 2 U. R. [MORRELL, 1675].

Le *rein de Porc* donne 20 U. R. par kilogramme [MORRELL, 1675].

Le *psoas* de Femme normale donne de 160 à 1.600 U. S. par kilogramme de tissu frais [FRANK, GOLDBERGER, SALMON et FRIEDMAN, 827].

L'extrait de *muscle utérin* au repos est inactif [BROUHA et SIMONNET, 279; PARKES et BELLERBY, 1815]; il contiendrait 40 U. R. par kilogramme [MORRELL, 1675], 1.600 U. S. [FRANK, GOLDBERGER et SPIELMAN, 828].

La crête de Coq contient de la folliculine facilement extractible, tandis que l'hormone mâle, au moins dans les crêtes fraîches, n'est libérée qu'après hydrolyse [BERDNIKOFF et CHAMPY, 161].

D'autres organes donnent des extraits pratiquement inactifs (moins de 2 U. R.) : *hypophyse postérieure, rate, parathyroïde, thymus* [MORRELL, 1675].

III. — FORMATIONS DIVERSES

1. **Néoplasmes.** — Nous rapporterons plus loin (p. 250) des faits relatifs à la présence de folliculine dans les tissus néoplasiques, ainsi que dans les humeurs de sujets porteurs de certaines tumeurs. Ces constatations suggèrent que ces tissus sont capables de former l'hormone, mais ne le prouvent pas définitivement. Il en est de même de la présence de folliculine dans le sang d'animaux irradiés par les rayons X; la formation de folliculine est certaine dans ce cas, mais le lieu de formation n'est pas déterminé avec certitude.

2. **Animaux inférieurs.** — Des organismes animaux appartenant aux groupes zoologiques les plus variés donnent des extraits doués du pouvoir œstrogène. Des extraits actifs ont été préparés à partir d'Infusoires : *Colpoda Steini* [BAUER, 139], *Paramecies* [STEIDLE, 2204]; de Cœlentérés : *Actinata equina* [SCHWERDTFEGER, 2078]; d'Echinodermes : *Echinus miliaris* [STEIDLE, 2204]; d'Arthropodes : *Vespa crabo* [SCHWERDTFEGER, 2078]; de Vers : *Tenia solium*, *Ascaris lumbricoïdes*, *Lumbricus terrestris* [STEIDLE, 2204]; de Céphalopodes : *Octopus*, *Eledone* [STEIDLE, 2204]. Parmi les Mollusques, *Chiton marginatus* s'est montré inactif [SCHWERDTFEGER, 2078]. LOEWE, RAUDENBUSCH et VOSS [1510] ont trouvé dans des Papillons (*Attacus Atlas*) 130 unités-Souris par kilogramme.

3. **Végétaux.** — On peut aussi préparer des extraits œstrogènes à partir des végétaux les plus divers : semences de betterave sucrière : 500 U. S. au kilogramme; tubercules de pommes de terre, racine de persil, pulpe de divers fruits (cerises, prunes) [DOHRN, FAURE, POLL et BLOTEVOGEL, 645]; végétaux divers : *Nuphar luteum*, *Impatiens parviflora*, *Althea rosea* [LOEWE, LANGE et SPOHR, 1507], sureau, tilleul [MUCH, 1683]. Le chaton femelle du saule donne des extraits

contenant environ 200 U. S. par kilogramme [WALKER et JANNEY, 2341; SKARZYNSKI, 2146; LOEWE, LANGE et SPOHR, 1507], mais il en est de même du chaton mâle [WALKER et JANNEY, 2341]; la levure de bière pressée donne aussi des extraits actifs : 250 U. S. au kilogramme [DOHRN, FAURE, POLL et BLOTEVOGEL, 645], 30 U. S. [GLIMM et WADEHN, 914].

EULER et coll. [717] obtiennent, à partir du chaton mâle ou femelle du saule et des inflorescences de bégonia des extraits dont les propriétés optiques conduisent à admettre la présence de folliculine dans ces végétaux.

La germination accroîtrait la teneur de l'avoine en principe œstrogène. Ainsi WALKER et JEANNEY [2341] n'obtiennent pas de réponse positive avec l'extrait correspondant à 100 grammes d'avoine non germée, tandis qu'ils en trouvent dans l'extrait correspondant à 20 grammes d'avoine germée; cette influence n'a pas été retrouvée par BUTENANDT et JACOBI [341].

D'une manière générale, les extraits obtenus à partir de végétaux auraient une action plus lente et plus prolongée que les extraits d'origine animale.

Ces résultats prennent une valeur toute particulière quand on sait que BUTENANDT et JACOBI [341], ont extrait de la noix de palmiste une substance cristallisée qu'ils ont identifiée à la folliculine. Enfin, ASCHHEIM [105], ASCHHEIM et HOHLWEG [107] ont trouvé de la folliculine dans des produits bitumineux : 400 U. S. par kilogramme de lignite, 1.000 par kilogramme de houille, 1.000 à 2.000 par kilogramme de naphthe, 10.000 par kilogramme d'asphalte, 500 par kilogramme de tourbe.

4. *Microbes*. — On a trouvé de la folliculine dans des extraits préparés à partir de microbes. PEDERSEN-BJERGAARD [1831] obtient environ 250 U. S. par kilogramme de bacille tuberculeux humain desséché, cultivé sur milieu synthétique. L'action œstrogène observée dans ces conditions est lente, prolongée, moins nette qu'avec la folliculine proprement dite; elle ressemble à l'action qu'exercent les extraits végétaux. SILBERSTEIN, MOLNAR et ENGEL [2138] obtiennent la réaction œstrale avec des extraits de staphylocoque et de colibacille, ainsi qu'avec le filtrat du milieu de culture; seules les cultures jeunes sont actives.

IV. — FOLLICULINE

DANS LES SUBSTANCES ALIMENTAIRES

Des résultats qui viennent d'être rapportés, il est facile de déduire que l'alimentation de l'Homme peut apporter des quantités notables de folliculine. Il serait même possible de constituer des régimes riches ou pauvres en hormone en se fondant sur la teneur en folliculine des diverses substances alimentaires.

Les quantités de principe œstrogène contenues dans les aliments sont relativement faibles. WALKER et JANNEY [2341] ne décèlent pas de pouvoir œstrogène dans les extraits préparés à partir des plantes suivantes et essayés aux doses correspondantes indiquées ; betterave, 200 grammes ; chou, 500 grammes ; carotte, 500 grammes ; pomme de terre, 200 grammes ; patate, 500 grammes ; épinards, 200 grammes ; tomate, 133 grammes ; maïs, 500 grammes ; pomme, 200 grammes ; raisin, 500 grammes ; pêche, 500 grammes ; prune, 500 grammes.

Toutefois, le lait peut posséder un pouvoir œstrogène assez élevé [BROUHA et SIMONNET, 279], 30 à 50 U. S. par litre [GLIMM et WADEHN, 916] ; le beurre exerce parfois une action œstrogène ; les œufs de Poule, de Poisson (1) se sont montrés actifs [FELLNER, 743 ; MORRELL, 1675] ; un œuf de Poule apporterait 10 à 20 U. S. [GLIMM et WADEHN, 916]. Dans l'ensemble, cependant, sauf dans des cas exceptionnels, ces apports sont considérés comme négligeables [ZONDEK et EULER, 2485] ou faibles : 50 à 150 U. S. par jour [GLIMM et WADEHN, 916].

Chez une jeune fille de vingt ans, aménorrhéique depuis quatre ans, consommant un régime exclusivement végétarien, ZONDEK [2462, cf. p. 110] trouve 5 U. S. par litre d'urine, 15-20 par jour.

ENG [695] a cherché quelle était la quantité de folliculine apportée par une alimentation mixte. Les chiffres qu'il obtient varient entre 20 et 300 U. S. par jour ; il admet un maximum de 400 U. S., mais qui sont éliminées en grande partie par les fèces, n'ayant vraisemblablement pas pénétré dans l'économie.

(1) 30 œufs de Poule ou 250 grammes d'œufs de Poisson contiennent plus de principe œstrogène qu'un placenta.

CHAPITRE II

CIRCULATION ET ÉLIMINATION DE LA FOLLICULINE

I. — LA FOLLICULINE

DANS LE SANG ET LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

1. *Dans le sang.* — Le sang de la Femme contient un principe œstro-gène [LOEWE, 1495 (1925) ; FRANK, FRANK, GUSTAVSON et WEYERTS, 817 (1925)]. Le taux de ce principe, en dehors de la grossesse, est relativement faible et l'essai direct du sang total ou du plasma ne donne pas de résultats positifs. On ne trouve en effet, au maximum, dans les cas normaux, que 40 à 50 U. R. de folliculine par litre de sang; on s'explique, dans ces conditions, que FELS [756] n'ait pas obtenu de réponse avec 2 centimètres cubes de sérum, à quelque moment du cycle que ce soit.

Les dosages en série de folliculine sanguine sont difficiles, car, pratiquement, il est exceptionnel de pouvoir répéter plusieurs fois, au cours du cycle menstruel, un prélèvement de 40 à 50 centimètres cubes de sang. On comprend ainsi que les documents relatifs aux variations de la folliculinémie soient peu nombreux et qu'ils révèlent simplement l'existence d'une valeur inférieure ou supérieure à un certain taux d'hormone : plus ou moins de 25 U. par litre, dans le cas d'un prélèvement de 40 centimètres cubes par exemple.

Toutefois, l'ensemble des résultats obtenus permet de déceler, au cours du cycle menstruel, une augmentation régulière de la folliculinémie, qui présente un maximum (30 U. R. environ) un peu avant les règles (p. 267).

Le taux de la folliculine sanguine s'élève progressivement au cours de la *grossesse* : de 20 U. R. au 2^e-3^e mois, il passe à 1.000 U. R. environ au moment de l'accouchement. Il diminue très rapidement ensuite (p. 185).

Durant la *ménopause*, le taux de la folliculine, d'abord élevé,

s'abaisse ensuite pour devenir très faible (p. 194). Il est également minime durant la *période infantile* ; il est probable qu'au moment de la *puberté* on pourrait observer une élévation avec ébauche de cycle (p. 156).

Le sang de l'*Homme* contient un principe œstrogène, ainsi que celui des mâles de diverses espèces domestiques (Taureau, Etalon) (p. 200), mais on n'observe pas de variations cycliques rappelant celles de la Femme [HIRSCH, 1085].

Le sang menstruel de l'*endomètre* est très riche en folliculine, 1 U. S. pour 2 millimètres cubes (500 U. S. par litre) [GILARDINO, 900] ; toutefois, le sang recueilli dans le vagin ne contient pas plus de folliculine que le sang circulant [FRANK et GOLDBERGER, 818].

Il faut reconnaître que, dans tous ces cas, on a seulement mis en évidence un principe œstrogène. ENGEL [701] a constaté que le sang d'Homme ou de Femme produit des extraits qui donnent la réaction œstrale vaginale, mais ne modifient pas l'utérus de l'animal castré.

2. *Dans le liquide céphalo-rachidien.* — La concentration de la folliculine dans le liquide céphalo-rachidien est plus élevée que dans le sang. On en trouve, chez la Femme, pendant la menstruation ; on en trouve aussi chez l'Homme porteur de tumeur hypophysaire et chez des sujets atteints de cancer ou de processus inflammatoires du système nerveux [HOFF, KOCK-MOLNAR et URBAN, 1107].

3. *Etat de la folliculine dans le sang.* — La nature chimique du principe œstrogène contenu dans le sang n'est pas encore déterminée. Il est possible que le sang contienne les divers principes œstrogènes définis qui ont été isolés dans l'urine ; mais on ignore si le rein joue un rôle dans leur élaboration ou leur transformation. Il est possible que le sang renferme d'autres principes voisins de l'hormone ovarienne. Il est vraisemblable que ces principes se trouvent dans le sang sous forme de combinaisons, soit avec des acides organiques, soit avec des lipides ou des protides [BRUNELLI, 295]. En effet, l'éther agissant directement sur le sang intact n'extraît le pouvoir œstrogène qu'en très faible proportion.

Le principe œstrogène est réparti à peu près également entre le plasma et les globules [KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1238]. Pendant la grossesse, on observe une concentration au niveau des globules : au 9^e mois, 54,9 à 72,2 p. 100 de la folliculine sanguine se trouve dans le plasma [KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1235]. Cette constatation est à rapprocher du fait que, *in vitro*, les hématies adsorbent la folliculine [GEDDROYE, 881].

II. — VOIES D'ÉLIMINATION DE LA FOLLICULINE

On trouve de la folliculine dans l'urine, les fèces, le lait, la salive; on en trouve également dans le sang menstruel (p. 74).

1. *La folliculine dans l'urine.* — a) TAUX DE LA FOLLICULINE URINAIRE.

— L'urine des deux sexes, à tous les âges, donne des extraits œstrogènes dont l'activité varie notablement suivant les circonstances.

L'urine du *nouveau-né*, mâle ou femelle, contient de la folliculine. Cette hormone est en partie d'origine maternelle; toutefois, on peut invoquer aussi l'action des hormones gonadotropes maternelles sur les cellules sexuelles du nouveau-né. Cette élimination s'atténue rapidement après la naissance et, dès la deuxième semaine, on ne trouve plus que des traces d'hormone. (V. Crise génitale du nouveau-né, p. 152.)

Plus tard, durant la *période infantile*, on trouve des quantités non négligeables d'hormone, jusqu'à 150 U. S., et ceci indépendamment du sexe. Nous sommes mal renseignés sur le taux de la folliculine urinaire chez la fillette au moment de la *puberté* et sur ses variations; il est probable qu'elles rappellent, en les ébauchant, celles qui sont observées durant l'âge adulte.

A ce moment, en effet, non seulement l'élimination urinaire s'accroît, mais elle s'effectue suivant un cycle assez régulier chez chaque sujet. Nous étudierons plus loin en détail ces variations (p. 165). Disons seulement que l'on peut fixer à 200-1.000 U. R. la quantité de folliculine éliminée durant un *cycle menstruel*. Quant aux variations d'élimination, elles se groupent le plus généralement autour du type suivant : premier maximum, vers le milieu de l'espace intermenstruel; deuxième maximum, moins constant et généralement moins élevé, avant les règles.

Au cours de la *ménopause*, après une période durant laquelle l'élimination de folliculine est élevée (200 U. S. par litre, stade hyperhormonal ou hyperfolliculaire), le taux de la folliculine urinaire s'abaisse (stade oligo-hormonal, oligo-folliculaire), mais l'élimination de folliculine persiste, généralement faible, 10 U. S. par litre, très longtemps après la ménopause : dix ans et même jusqu'à l'extrême vieillesse.

L'urine de *Femme ovariectomisée* peut renfermer de la folliculine.

Sur 26 malades ayant subi, pour des raisons variées, l'ovariectomie double, LAROCHE, SIMONNET et HUET [1395] ont trouvé 8 fois une quantité de folliculine supérieure à 20 unités par litre, une fois 200 unités, trois fois environ 50 unités. L'urine des animaux castrés contient de la folliculine en faible quantité [LOEWE, RAUDENBUSCH, VOSS et LANGE, 1512].

L'urine des mâles donne toujours des extraits œstrogènes (p. 200), mais leur activité est très variable, de 3 à 500 U. S. chez l'Homme. L'urine d'Étalon est remarquablement riche : 170.000 U. S. par litre, soit environ 1.700.000 U. S. par jour [ZONDEK, 2471].

Le principe œstrogène trouvé dans l'urine d'Étalon est identique à la folliculine. Il exerce toutes les actions pharmacodynamiques caractéristiques de cette hormone : œstrus chez la Rate ovariectomisée, hyperplasie de la musculature utérine et vaginale, prolifération de la muqueuse utérine, croissance de la mamelle et sécrétion lactée, hyperpigmentation du mamelon, action anti-masculine. D'autre part, on a pu extraire de l'urine de Cheval entier une substance cristallisée qui paraît entièrement identique à celle qui est obtenue à partir de l'urine de Femme ou de Jument gravides [DEULOFEU et FERRARI, 614, 615 ; CARTLAND, MEYER, MILLER et RUTZ, 379 ; HAUSLER, 1040].

Dans ces conditions, l'Étalon élimine par jour de 5.000 à 40.000 fois autant d'hormone qu'une Femme adulte, 400 fois environ autant qu'une Femme durant un cycle menstruel.

	U. S. par litre	U. S. par jour
Étalon	170.000	1.700.000
Jument pleine	100.000	1.000.000
Jument.....	200	2.000
Femme en gestation.....	10.000	15.000
Femme.....	30-200	45-300

Toutefois, si l'identité du principe œstrogène trouvé dans l'urine de mâle avec la folliculine, forme oxycétonique, ne fait de doute ni du point de vue pharmacodynamique ni du point de vue chimique, les extraits d'urine de mâle paraissent contenir un principe, hormonal ou non, qui favorise l'action œstrale de la folliculine et qui n'est pas l'hydrate de folliculine; il en est de même en ce qui concerne la formation du canal vaginal [DORFMAN, GALLAGHER et KOCH, 659].

Cette élimination considérable paraît générale chez les Equidés, bien que les valeurs trouvées dans plusieurs espèces soient beaucoup plus faibles que dans l'espèce chevaline : Zèbre, 4.000 U. S. [KUEST et VOGT, 1317]; Zèbre, 36.000 à 40.000 U. S. par litre; Ane, 3.300; Mulet, 1.000 [ZONDEK, 2462, cf. p. 114]. Les valeurs sont également plus faibles chez les autres Mammifères domestiques : chez le Taureau, le Dromadaire,

la Girafe, ZONDEK [2462, cf. p. 114] trouve moins de 333 U. S. par litre d'urine; KUEST et VOGT [1317], n'en trouvent pas chez le Taureau, le Bélier, le Bouc. L'urine du Cheval hongre et celle du Poulain ne contiennent que des traces de folliculine.

En somme, comme ZONDEK le fait remarquer, le diagnostic du sexe par l'analyse biologique de l'urine est possible dans l'espèce chevaline; mais, fait paradoxal, c'est la présence de folliculine en quantité élevée qui caractérise le mâle !

b) FOLLICULINE URINAIRE ET FOLLICULINE SANGUINE. — On estime généralement que la quantité de folliculine excrétée par l'urine est en rapport direct avec la quantité présente dans le sang. Dans les conditions physiologiques, à un taux élevé de folliculinémie correspond un taux élevé de folliculinurie; il suffit, pour admettre cette manière de voir, de comparer l'état de gravidité à l'état de non gravidité; toutefois, ce rapport n'est pas constant [RUNGE et DIETHEIM, 1993].

Mais le rein ne se comporte pas comme un émonctoire passif vis-à-vis de la folliculine. Ainsi, au 9^e mois de la grossesse, le taux de la folliculine sanguine représente de 5,7 à 7,6 p. 100 de celui de la folliculine urinaire [KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1235]; la folliculine se comporte comme une substance à seuil. Sans doute conviendrait-il de faire intervenir dans le problème de la perméabilité, à côté du facteur rénal lui-même, l'influence de la nature des combinaisons plus ou moins diffusibles dans lesquelles la folliculine sanguine se trouve engagée. Nous ne possédons pas de renseignements sur ce point.

Le seuil rénal n'est pas constant : durant le cycle menstruel, au taux maximum de folliculine sanguine ne correspond pas le taux maximum d'élimination urinaire et réciproquement. Il en est de même de certaines aménorrhées, dans lesquelles à un taux élevé de folliculine sanguine s'oppose un taux faible de folliculine urinaire [FRANK, GOLDBERGER et SPIELMAN, 829, 830; FRANK et GOLDBERGER, 825].

Sous quelles influences ces variations se produisent-elles ? L'élimination de la folliculine n'est pas influencée par la diurèse provoquée par l'injection d'eau ou d'eau salée [LIPSCHÜTZ, 1449, 1477]. Par contre, elle est accrue de 1 à 10 par le principe urinaire gonadotrope et de 1 à 15 par l'hormone lutéinique; le phénomène est particulièrement net chez la Lapine castrée [SMITH et SMITH, 2163, 2164]. C'est peut-être par ce mécanisme que l'hormone lutéinique inhiberait l'action de la folliculine [FRANK, GOLDBERGER et SPIELMAN, 830].

Il serait intéressant de connaître l'influence des altérations propres de l'épithélium rénal, en particulier pour élucider la pathogénie des toxémies gravidiques.

c) ÉTAT DE LA FOLLICULINE DANS L'URINE. — Une partie de la folliculine urinaire se trouve une forme directement extractible par l'éther; l'autre n'acquiert cette propriété qu'après hydrolyse. Cette dernière se trouve probablement sous forme de sels d'acide organique, de glycuronate en particulier.

La forme libre est peu abondante chez la Femme au cours du cycle menstruel, 12 p. 100 de la quantité totale [SMITH et SMITH, 2168], mais elle domine chez la Femme gravide; c'est le contraire chez la Jument. Chez l'Étalon, 10 à 25 p. 100 seulement de la folliculine urinaire est directement extractible, tandis que, dans le testicule, elle est présente sous forme libre [ZONDEK, 2462, cf. p. 117].

ITO et HAYAZU [1141] ont suggéré la possibilité de l'existence d'une préhormone dans l'urine. Comme DINGEMANSE [621], ils ont constaté un accroissement d'activité dans l'urine conservée pendant de longues périodes; il s'agit vraisemblablement d'un phénomène d'hydrolyse.

2. *La folliculine dans les fèces.* — Les fèces contiennent toujours de la folliculine [DOHRN et FAURE, 644; SIEBKE et SCHUSCHIANA, 2124; KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1234], 1.000 à 10.000 U. S. par kilogramme de fèces chez l'Étalon [ZONDEK, 2462]. Le méconium en contient aussi : 6.000 U. R. par kilogramme [GSELL-BUSSE, 953], 50.000 U. S. par kilogramme [NAITO, 1701]. Les fèces de Poule contiennent de la folliculine, 700 à 1.000 U. R. par kilogramme [GUSTAVSON, 964]; il en est de même de celles du Coq et, à un moindre degré, du Chapon [LOEWE, RAUDENBUSCH, VOSS et LANGE, 1512].

La folliculine fécale peut reconnaître une origine microbienne; on sait, en effet, que certains germes donnent des extraits œstrogènes (p. 70) et l'on peut suggérer l'hypothèse d'une dégradation bactérienne des stéroïdes. Elle provient, pour une partie, de l'alimentation qui apporte des quantités variables, mais non négligeables, de principe œstrogène (p. 71).

SIEBKE et SCHUSCHIANA [2124], ENG [695], KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD [1234] trouvent, en effet, chez l'Homme, moins de 8 U. S. de folliculine dans l'urine, alors que, dans les fèces, par 24 heures, ils en trouvent de 30 à 70 U. S. A moins d'admettre une élimination entérale prépondérante, on doit conclure à une origine alimentaire.

La réalité d'une origine endogène est donnée par le fait que les variations du taux de la folliculine fécale suivent celles de la folliculine urinaire; le synchronisme, sans être rigoureux [KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1234; SIEBKE, 2122], est assez étroit pour que l'on puisse admettre que l'élimination du principe soit, avant tout, fonction de la quantité présente dans le sang. Le parallélisme est observé

pendant le cycle menstruel [SIEBKE et SCHUSCHIANA, 2124]; il existe également pendant la gestation [DOHRN et FAURE, 644]. Chez la Femme enceinte, le taux fécal est, par exemple, de 7.000 U. S. au 8^e mois contre 20.000 dans l'urine. Chez la Jument pleine, on trouve 50.000 U. S. dans les fèces contre 1 à 2 millions dans l'urine. Chez le Cheval entier, 1.000 à 10.000 U. S. par kilogramme de fèces fraîches contre 170.000 par litre d'urine [ZONDEK, 2462].

Par quelle voie se produit cette élimination ? Une excrétion intestinale est possible, une élimination biliaire est certaine, puisqu'on trouve de la folliculine dans la bile : 600 U. R. par litre dans la bile de Femme en dehors de la gestation, 50 à 100 U. R. chez l'Homme, 100 U. R. par litre de bile de Bœuf; la bile de Porc et celle de Chien ne contiendraient pas de folliculine [GSELL-BUSSE, 953].

3. *La folliculine dans le lait.* — WINTER [2395], HEIM [1051, 1052] ne trouvent pas de folliculine dans le *colostrum*; BROUHA et SIMONNET [279] décèlent jusqu'à 200 U. R. dans le *colostrum* de Femme; LACAS-SAGNE et NYKA [1356], au moins 600 U. S.

Dans le *lait*, les résultats sont aussi discordants. GLIMM et WADEHN [916], BROUHA et SIMONNET [279], PHILIPP [d'après NEUMANN, 1715], YAIDA et coll. [2439] trouvent de la folliculine. HEIM [1051, 1052], WINTER [2395], n'en trouvent pas.

Les résultats négatifs doivent être réservés; la folliculine, administrée à la mère (Cobaye) passe dans le lait [COURRIER, 500, 507], puisqu'elle peut provoquer, chez les petits, des réactions vaginales; il en est de même chez la Rate [HAIN, 976, 977]. Il serait surprenant qu'à la fin de la gestation et dans les premiers jours de la lactation, la mamelle n'élimine pas de folliculine.

4. *La folliculine dans les sucs digestifs.* — On peut déceler la présence de petites quantités de principe œstrogène dans la *salive* [COMEAU-MONTASSE, 454; TRANCU-RAINER, 2268]; EDWARDS [677] n'en a trouvé ni dans la salive, ni dans le *suc gastrique* durant la grossesse.

III. — LA FOLLICULINE

EST-ELLE DÉTRUITE DANS L'ORGANISME ?

La plus grande partie de la folliculine, administrée *per os* ou par voie sous-cutanée, passe dans le sang et le liquide céphalo-rachidien [WHITEHEAD et HUDDLESTON, 2380], mais elle en disparaît rapidement. Ainsi, chez la Lapine, une demi-heure après l'administration de 2.000 U. S. de folliculine par voie intra-veineuse, le sang n'en contient plus que 250 U. S. par litre; une heure après, une quantité indosable [FRANK, GOLDBERGER et SPIELMAN, 829]. Chez la Femme, quatre heures après l'injection intra-veineuse de 10.000 U. S., le sang contient moins de 25 U. S. par litre [ROBSON, MC GREGOR, ILLINGWORTH et STEEREL, 1971].

Cette disparition pourrait correspondre à une élimination rapide et massive, qui débarrasse l'organisme de cette substance introduite en excès. Il n'en est rien, car les quantités d'hormone retrouvées dans l'urine ne représentent en général qu'une faible partie de celle qui a été administrée [DINGEMANSE et LAQUEUR, 629]. Ainsi on retrouve moins de 1 p. 100 de l'hormone administrée *per os* ou par voie sous-cutanée chez la Rate, même quand les doses sont élevées : 10.000 à 100.000 U. I. Les quantités récupérées sont plus élevées chez la Guenon, un cinquième d'après FRANK, GOLDBERGER et SPIELMAN [829]. Chez la Femme, les chiffres sont du même ordre, bien qu'assez différents suivant les expérimentateurs, 3 à 5 p. 100 [LUCHSINGER et VOSS, 1524; ZONDEK, 2462], de même que chez l'Homme [KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1238; ZONDEK, 2462]. ROBSON, MC GREGOR et coll. [1971] concluent, en tenant compte de l'élimination fécale possible, à une récupération du quart ou du tiers au maximum, quelquefois seulement du vingtième. SIEBKE [2123] constate que l'administration de 600 U. S. *per os*, quotidiennement pendant plusieurs semaines, chez une Femme normale, ne modifie pas sensiblement le taux de la folliculine urinaire. A la dose de 1.500 U. S., l'élimination urinaire s'accroît au milieu du cycle, sans qu'il y ait augmentation de l'élimination fécale. La quantité d'hormone qui passe par les fèces est faible, de 4,1 à 14,3 p. 100 de la quantité administrée par voie buccale [KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1236], de 0,4 à 1,4 p. 100 de celle administrée par voie sous-cutanée [KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1238].

L'importance de l'élimination est modifiée par diverses circons-

tances. L'utilisation serait moindre chez les Femmes aménorrhéiques ou ovariectomisées que chez les Femmes normales [ZONDEK, 2462; SIEBKE, 2120; SIEBKE et SCHUSCHIANA, 2124].

FRANK [825] rapporte le fait suivant qui est en faveur d'une utilisation tissulaire : chez une Femme normalement réglée, des doses élevées de folliculine ne déterminent pas d'augmentation de l'élimination urinaire; chez une Femme asthénique, aménorrhéique depuis deux ans, sur 40.000 U. S. injectés, on en retrouve 8.000, soit un cinquième, dans l'urine. LUCHSINGER et VOSS [1524], chez une Femme de vingt-cinq ans, aménorrhéique depuis quatre ans, retrouvent 10 p. 100 de la folliculine ingérée. ZONDEK [2462], chez une Femme ovariectomisée, récupère 6.000 U. S. dans les 36 heures qui suivent l'administration de 10.000 unités. Chez *Macacus Rhesus* ovariectomisé, ROBERTSON [1955] retrouve de 13 à 57 p. 100 (29,3 p. 100 en moyenne) de la folliculine administrée par voie intra-musculaire. BLAND, FIRST et GOLDSTEIN [192] rapportent l'observation suivante de MAZER : Après l'administration de 10.000 U. R. de folliculine par voie sous-cutanée à une Femme ovariectomisée, on retrouve, dans l'urine, le 1^{er} jour, 180 U., et 10 centimètres cubes de sang donnent une réaction positive; le 2^e jour, l'urine contient 80 U.; le 4^e jour, 15 U., le sang donnant encore une réaction positive. L'administration, en 3 fractions, de 200 U. R. par voie sous-cutanée, ou de 600 *per os*, suffit pour maintenir, chez la Femme ovariectomisée, un taux hormonal normal.

En ce qui concerne les modalités du traitement, l'expérience montre que les produits très purs sont éliminés en plus forte proportion que les produits moins purifiés [SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG, 2045; KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1236]. Le benzoate de dihydrofolliculine s'élimine très lentement. Une certaine quantité de folliculine, administrée en une fois, donne une élimination urinaire plus importante que la même dose administrée en plusieurs fois [MAZER et ZISERMAN, 1621; KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1236]. Enfin, l'utilisation de l'hydrate de folliculine paraît nécessiter la présence de l'ovaire [COLLIP, BROWNE et THOMPSON, 450].

La folliculine disparaît donc, au moins partiellement, dans l'organisme. Par quel mécanisme se produit cette disparition ?

1. La folliculine est-elle transformée en une substance inactive ou faiblement active sur l'œstrus, qui est éliminée par l'urine ?

2. Est-elle mise en réserve dans l'organisme sous forme de folliculine ou sous forme d'une substance inactive, réactivable ou non par l'organisme ?

3. Est-elle effectivement détruite dans le sang ou par certains organes ?

1. La folliculine contenue dans l'urine s'y trouve sous diverses formes qui ne sont pas également solubles dans les solvants neutres. Ce phénomène a été retrouvé par BORCHARDT, DINGEMANSE et LAQUEUR [219] chez une Femme qui recevait quotidiennement 1.000 U. I. de folliculine. L'extraction de l'urine en milieu neutre donne 10 U. S.; en milieu légèrement acide (rouge Congo), 40 U. S.; en milieu très acide (3,5 p. 100 de ClH), 650 U. S.

La folliculine pourrait être éliminée sous forme d'hydrate de folliculine, dont le pouvoir œstral et l'influence sur le développement de l'utérus ne sont pas parallèles à ceux de la folliculine α . ZONDEK [2462] n'a pas observé ce phénomène avec l'urine de sujets recevant de fortes doses de folliculine. Noter que la recherche du prégnandiol n'a pas été faite.

2. La folliculine administrée ne se retrouve pas sous cette forme dans l'organisme, que l'on opère sur l'animal jeune ou l'adulte entier ou castré [ZONDEK, 2462]; elle n'est pas non plus transformée en hydrate de folliculine. Les quantités de principe œstrogène qui peuvent être obtenues après hydrolyse acide ou alcaline sont faibles : 20 p. 100, 24 heures après l'administration; moins de 10 p. 100, après 48 heures. Il en est tout autrement quand on utilise le *benzoate de folliculine*; dans ce cas l'extraction par l'acétone et l'alcool des tissus de l'animal injecté permet de retrouver, après 48 heures, 90 p. 100 de l'hormone administrée. Il y a donc, surtout dans le cas du benzoate de folliculine, une mise en réserve; mais celle-ci est temporaire et la destruction se produit ultérieurement.

3. Des faits expérimentaux prouvent la réalité d'une destruction dans l'organisme.

SILBERSTEIN, MOLNAR et ENGEL [2139] ont observé que, chez le Chien mâle entier ou castré, traité par l'émanation de radium, divers organes: foie, rein, rate (ce dernier organe d'une manière inconstante) contiennent moins de folliculine qu'on pourrait en inférer d'après leur teneur en sang. Le testicule et les surrénales font exception.

FEE, MARRIAN et PARKES [737] ont obtenu une disparition rapide et presque totale (95 p. 100) de la folliculine ajoutée au liquide de perfusion dans une préparation cœur-poumon-rein. C'est au poumon qu'ils attribuent le pouvoir destructeur le plus marqué.

Les expériences avec les purées d'organes sont encore plus démonstratives. La purée de foie est capable de faire disparaître de 87,5 à 95 p. 100 de la folliculine mise à son contact (500 U. S. en 2 heures à 37°) [SILBERSTEIN, MOLNAR et ENGEL, 2139; ZONDEK, 2462]. Les résultats sont moins cohérents avec les autres tissus. ZONDEK [2462] observe occasionnellement une destruction de 20 à 25 p. 100 avec le rein et

la rate; le muscle squelettique et le muscle cardiaque, le tissu cérébral, le poumon, le testicule, les surrénales, l'hypophyse, l'ovaire, sont inactifs.

En ce qui concerne le sang, les résultats ne sont pas concordants. Pour les uns [SILBERSTEIN, MOLNAR et ENGEL, 2139], tel que, ou sous forme d'extrait acétonique, le sang est aussi actif que le foie; pour d'autres [ZONDEK, 2462], il est inactif.

Quel est le mécanisme de la disparition du pouvoir œstrogène dans le foie ? Il s'agit peut-être d'un phénomène diastasique, car il est supprimé par l'action de la température [ZONDEK, 2462], mais la nature intime des transformations subies par l'hormone reste inconnue.

CHAPITRE III

FORMATION DE LA FOLLICULINE

Dans l'état actuel, plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer l'origine et le mode de formation de la folliculine dans l'organisme animal :

1° L'ovaire se comporte comme les autres glandes vasculaires closes; il forme la folliculine à partir de matériaux que le sang lui apporte : dans le cas particulier, le cholestérol ou une substance voisine.

2° La folliculine n'est pas une hormone ovarienne [SÉGUY, 2087], c'est un produit du métabolisme de tous les tissus; l'ovaire intervient dans l'accumulation, la transformation et l'excrétion de l'hormone.

L'ovaire joue un rôle fondamental dans le métabolisme de la folliculine : l'ovariectomie entraîne, dans presque tous les cas, l'abaissement du taux de la folliculinémie et de la folliculinurie; les modifications structurales et fonctionnelles dont cette intervention est la cause sont prévenues ou compensées par la greffe ovarienne ou l'administration de folliculine. Ces faits fondamentaux prouvent, sans conteste, le rôle actif de sécrétion que l'ovaire joue dans le métabolisme de la folliculine. Ils autorisent même, à eux seuls, contrairement à la manière de voir de SÉGUY, à ne pas prendre en considération, chez la Femme normale, l'examen des hypothèses nécessaires pour expliquer la présence de folliculine chez la Femme castrée ou ménopausique, ou chez le mâle; il serait en effet par trop paradoxal de fonder des lois générales sur des cas particuliers.

SÉGUY apporte, contre le rôle de l'ovaire dans la formation de la folliculine, l'argument tiré du fait que la folliculine continue à être produite quand les follicules sont détruits par les rayons X. La localisation précise dans l'ovaire du tissu sécréteur ne met nullement en cause l'origine ovarienne proprement dite de l'hormone, d'autant moins que l'on a de bonnes raisons de penser que ce rôle est dévolu aux cellules de la thèque interne (p. 63).

SÉGUY objecte aussi, à la réalité de la sécrétion ovarienne de la

folliculine, « la disproportion qui existe entre les petites quantités de folliculine que l'on trouve dans le folliculine et les quantités relativement importantes qui circulent dans le sang où sont éliminées dans l'urine ». ZONDEK [2453] estime, en effet, que l'ovaire contient 4-6 U. S. et en libère 2 à 4 au moment de la rupture folliculaire. Cette remarque est judicieuse, mais elle n'a peut-être qu'une signification très relative. La quantité d'hormone présente, à un moment donné, dans un organe, ne renseigne en effet nullement sur son débit sécrétoire. Plus intéressante est l'expérience de MOGILEW [1656] : le sang de la veine ovarienne, chez la Chienne, est actif à la dose de 0,4 cm³, tandis que le sang de la veine fémorale est inactif à cette dose. On pourrait évidemment objecter qu'il s'agit d'une dilution ou d'une destruction dans le sang de l'hormone concentrée dans l'ovaire.

La présence de folliculine chez la Femme gravide ou chez le mâle, pose la question des tissus extra-ovariens spécialisés dans la production de folliculine. La formation de folliculine par le *placenta* n'est mise en doute par personne; c'est ce tissu qui est responsable (p. 67) de la forte production de folliculine durant la grossesse. La présence de principe œstrogène dans l'*hypophyse antérieure* et dans l'*épiphyse* ne suffit pas à démontrer l'existence d'un pouvoir sécréteur dans ces organes. La folliculine trouvée dans l'urine du mâle provient, de toute vraisemblance, du *testicule*. ZONDEK n'a pas trouvé de folliculine chez le Cheval hongre (moins de 333 U. S.) et, chez le Poulain, l'élimination urinaire est plus faible que chez l'adulte : 500 à 600 U. S. par litre [ZONDEK, 2462].

Le dogme de la formation exclusive de la folliculine par l'ovaire est insoutenable, mais cette constatation ne prive pas l'ovaire de son rôle, chez la Femme normale, en dehors de la grossesse.

La présence de la folliculine chez la Femme ovariectomisée ou ménopausique pose un problème beaucoup plus important. Laissant de côté une origine alimentaire, l'existence d'ovaires surnuméraires et celle de résidus ovariens, on est conduit à admettre que tous les tissus sont formateurs de folliculine. Cette hypothèse est vraisemblable et s'intègre au problème des relations entre les hormones sexuelles.

Nous avons indiqué plus haut les formules de constitution des principes œstrogènes et leur parenté possible avec les autres hormones sexuelles et le cholestérol (p. 53). Il est possible et surtout séduisant d'imaginer que les filiations déduites de ces constatations correspondent à ce qui se produit effectivement dans l'organisme; mais rien, cependant, ne prouve une telle identité. Il est vraisemblable que les hormones sexuelles dérivent toutes d'un principe commun, le cholestérol; il est possible aussi qu'elles s'élaborent dans un ordre déter-

miné : la formation d'une hormone peut entraîner obligatoirement celle d'une ou de plusieurs autres hormones, ou bien, au contraire, cette formation parallèle de « sous-produits » peut n'être qu'accidentelle. Les hormones circulantes ne sont peut-être que des formes dégradées des hormones sécrétées ; il existerait des formes actives de sécrétion, des formes circulantes d'activité réduite, des formes d'élimination plus ou moins inactives. On pourrait penser que, chez la femelle, l'hormone mâle éliminée serait un résidu de la formation de la folliculine, tandis que, chez le mâle, la folliculine serait un sous-produit ou un témoin de la formation de la masculine [ZONDEK, 2470]. Certains faits expérimentaux ne sont pas en faveur de cette hypothèse : l'administration de fortes doses de folliculine chez le mâle n'augmente ni l'élimination de folliculine (on ne retrouve que 6 p. 100 de la quantité injectée) [KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1238], ni celle d'hormone mâle [DINGEMANSE et BORCHARDT, 622].

L'hypothèse de SÉGUY [2087] est séduisante : La folliculine serait un principe banal, répandu dans tous les organismes, particulièrement dans ceux qui présentent un grand nombre de mitoses ; chez la femelle, elle serait éliminée sous forme de lutéine et sous forme de folliculine ou de produits voisins, dans certaines espèces (Jument) sous forme d'équiline et d'équilénine ; chez le mâle, elle serait éliminée sous forme de masculine et de folliculine. Le rôle de l'ovaire dans la production de folliculine serait faible ou nul ; il ne l'excréterait même pas, mais la neutraliserait en la transformant en hormone lutéinique.

TROISIÈME PARTIE

ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA FOLLICULINE

PREMIÈRE SECTION

ACTION SUR LES ORGANES, LES APPAREILS ET LES FONCTIONS

CHAPITRE PREMIER

ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LE TRACTUS GÉNITO-MAMMAIRE

A. — DURANT LA PÉRIODE INFANTILE ET PUBÉRALE

1. *Action sur le vagin.* — Cette action a été décrite dès 1924 par COURRIER [500], sur le Cobaye; plus tard par LOEB et KOUNTZ [1485], FRANK, KINGERY et GUSTAVSON [833], ZONDEK et ASCHHEIM [2480], etc. Elle est très nette chez la Rate impubère [ALLEN et DOISY, 46; BROUHA et SIMONNET 270] : chez les Rongeurs, jusqu'à la puberté, le vagin est constitué par un cordon cellulaire plein, l'injection d'une dose appropriée de folliculine provoque, en un-deux jours, la multiplication des cellules et la constitution du canal vaginal.

Ces phénomènes peuvent également être obtenus chez l'animal castré, mais ils ne se produisent pas chez le Cobaye impubère hystérectomisé [LOEB et KOUNTZ, 1484]. On les provoque aussi *in vitro* (cf. Crise génitale du nouveau-né, p. 152).

PARKES et ZUCKERMAN [1827] déterminent, chez la Guenon, par

l'administration, en quatre semaines, de 2.000 U. R. de folliculine *per os*, le développement complet des organes génitaux et une tuméfaction notable de la vulve; cette dernière réaction peut être considérée comme un bon signe de l'activité de la folliculine. Les réactions vaginales, et en particulier le développement du tégument sexuel, ont été également observés chez *Macacus Rhesus* [SCHOELLER, 2046] et *Macacus Silvanus* (Magot d'Algérie) [COURRIER, KEHL et RAYNAUD, 532]. LEWIS [1434] a obtenu, expérimentalement, une réaction vaginale chez la fillette nouveau-née.

2. Action sur l'utérus et les trompes. — Expérimentalement, cette action est remarquable. Chez les Rongeurs par exemple, deux-trois jours après l'administration d'une quantité convenable d'hormone, l'utérus apparaît énorme, distendu par un liquide de sécrétion limpide. Si l'action cesse, l'organe revient au repos. Au contraire, si les injections sont répétées, le développement de l'organe s'accroît, mais c'est surtout le myomètre qui s'hypertrophie. Ces transformations peuvent être obtenues chez les femelles impubères, ovariectomisées ou non. Elles sont également perceptibles sur les trompes [cf. COURRIER, 498, 502, 514; HEMMINGSEN, 1057; KING et KING, 1253; SIMONNET, 2141, etc...].

3. Action sur l'ovaire. — Par définition la folliculine ne devrait pas exercer d'action sur l'ovaire, organe que l'on admet être la source de cette hormone. En fait, même aux doses que l'on peut qualifier de physiologiques, l'action de la folliculine sur l'ovaire n'est pas négligeable; il est d'ailleurs de constatation courante que les principes éliminés par une glande exercent sur cette glande une action spécifique.

Certains expérimentateurs n'observent aucune action particulière [MAGATH et ROSENFELD, 1547; CHIAPPONI, 410; MANHERT, 1556], même en employant de fortes doses (1.000 U. R. par jour pendant trois semaines, chez le Macaque [ALLEN, 31], 2.000 U. S. chez la Lapine [MAINO, 1549], 76.000 U. S. en trois semaines chez la jeune Chatte [LIPSCHÜTZ, 1452]). Chez la Poulette, la ponte reste normale [MITCHELL, 1649].

Peu nombreux sont les auteurs qui observent une action sur la maturation ovulaire, se traduisant par une accélération de la puberté [KRAUL, 1300; PIGHINI et DELFINI, 1852; MAURIZIO, 1611; LOEB et KOUNTZ, 1485]. D'autres constatent une inhibition du développement du tissu interstitiel et des cellules thécales, sans action sur les follicules [PARHON-STEFANESCO, 1805].

La plupart des résultats observés conduisent au contraire à admet-

tre que les doses faibles, mais répétées de folliculine, inhibent, chez les animaux jeunes, la maturation folliculaire et la formation des corps jaunes, et retardent parfois sensiblement le développement de l'ovaire [MOORE et PRICE, 1663; TRUFFI, 2275; CENTANNI, 396; HAUPSTEIN, 1038; SPENCER, GUSTAVSON et D'AMOUR, 2193; SPENCER, D'AMOUR et GUSTAVSON, 2192; GOLDING et RAMIREZ, 923; ALLEN et DOISY, 46; BROUHA et SIMONNET, 270; ZONDEK et ASCHHEIM, 2480; LEONARD, MEYER et HISAW, 1420; KUNDE, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON, 1330; DOISY, CURTIS et COLLIER, 649; PINCUS et WERTHESSEN, 1856; BIALET-LAPRIDA, 171].

Toutefois, ces phénomènes sont d'interprétation délicate, car la dégénérescence ovarienne n'est pas permanente : même si l'on poursuit les injections, l'ovaire redevient normal [BIALET-LAPRIDA, 177 ; CALATRONI, 365].

Cette question offre un intérêt pratique, du fait que l'on a préconisé l'emploi de la folliculine, à dose relativement élevée, dans le traitement de la gonorrhée, chez la fillette. Expérimentalement, avec des doses assez élevées, 1.265-1.390 U. R. en 28-39 jours, capables, chez la Guenon impubère, de déterminer la congestion et la tuméfaction du tégument sexuel, ALLEN et DIDDLE [41] observent, immédiatement après la fin du traitement, une légère réduction du volume de l'ovaire, due à la diminution du nombre des gros follicules.

4. Action sur la glande mammaire. — Le développement de la glande mammaire, lors de la puberté, est entièrement sous la dépendance de la folliculine; tous les faits d'observation, toutes les constatations expérimentales sont d'accord sur ce point.

La folliculine, à dose appropriée, provoque le développement de la glande mammaire, aussi bien chez le mâle que chez la femelle, dans toutes les espèces étudiées. VINTEMBERGER [2318] l'a obtenu avec le liquide folliculaire chez la Lapine impubère et chez le Lapin mâle adulte; HARTMAN, DUPRE et ALLEN [1025] ont déterminé l'hypertrophie de la mamelle chez l'Opossum, avec des extraits de liquide folliculaire de Truie ou des extraits placentaires humains. Nombreux sont les expérimentateurs qui ont obtenu des résultats analogues avec la folliculine, aussi bien par voie orale que par voie sous-cutanée, aussi bien chez l'animal jeune que chez l'animal adulte normal ou ovariectomisé, aussi bien chez la femelle que chez le mâle [FELLNER, 740, 747; LOEWE, 1496 ; LAQUEUR, 1374, 1385, 1387, 1390 ; NEUMANN, 1718, 1719 ; BRÜHL, 290, 291; LOEB et KOUNTZ, 1485; STEINACH, 2207; ZONDEK, 2453; TURNER, 2289]. L'hypertrophie a été également obtenue sur la mamelle transplantée [JONGH, 1169].

Toutefois, la folliculine ne paraît pas capable à elle seule de déter-

miner un développement de la glande correspondant à celui qui est observé, dans l'espèce considérée, lors de la lactation normale [WINTEMBERGER, 2394 ; PARKES, 1811 ; CHAMPY, 403 ; HARTMANN, DUPRE et ALLEN, 1025]. La différence tient peut-être simplement à ce que l'action de l'hormone n'est pas assez prolongée.

B. — DURANT L'ÉTAT ADULTE

1. Action de la folliculine sur les voies génitales. — *a) VAGIN.* — Chez tous les Mammifères, la structure du vagin subit spontanément des variations d'importance inégale suivant les espèces, variations qui conduisent à la notion d'un cycle vaginal synchrone du cycle œstral [STOCKARD, 2219].

Dès 1892, RETTERER [1924, 1925] avait observé que la gestation déterminait la mucification de l'épithélium vaginal du Cobaye; il avait aussi étudié les modifications de la muqueuse utérine à l'époque du rut [RETTERER, 1926]. LATASTE [1398], à la même époque (1892-1893), avait constaté que la paroi vaginale, très amincie, pourvue d'un épithélium cylindrique muqueux en dehors des époques du rut, prend le type pavimenteux, stratifié et kératinisé au moment des chaleurs; après l'ovulation, les cellules épithéliales desquament et les éléments qui restent en place subissent une transformation muqueuse. En 1917, STOCKARD et PAPANICOLAOU [2220] introduisent, dans l'étude du cycle sexuel du Cobaye, la méthode de l'examen du frottis de la muqueuse vaginale, et établissent un rapport entre l'aspect de la desquamation de la muqueuse et l'état de l'ovaire. SELLE (1922) [2095], COURRIER (1923) [498, 499], VOSS [2327], donnèrent une analyse très exacte des phases du cycle œstral dans cette espèce.

L'importance pratique de l'étude des modifications cycliques de l'épithélium vaginal, prise comme témoin de l'état fonctionnel ovarien, explique que de nombreux travaux aient été consacrés à cette question. Outre ceux qui viennent d'être cités concernant le Cobaye, signalons les principaux de ceux qui se rapportent à d'autres espèces : Rat : LONG et EVANS [1522]; Souris : ALLEN [22, 23], GOSTIMIROVIC [932], ZONDEK et ASCHHEIM [2477], CLAUBERG [423]; Lapin : TSU ZONG YUNG [2282], COURRIER [505], HAMMOND [998]; Chat : COURRIER et GROS [518], COURRIER et KEHL [524]; Chienne : EVANS et COLE [724], WITZIGMANN [2413], PAPANICOLAOU et BLAU [1795]; Opossum : HARTMANN [1016]; Taupe : COURRIER [499]; Hérisson : COURRIER [499]; Chauve-Souris : COURRIER [497, 499]; Furet : PARKES [1811], MARSHALL [1589]; Ecu-

reuil : BRAMBELL [243]; Hamster : PARKES [1812]; Truie : MC KENZIE [1543], ZUPP [2500]; Vache : FREI et METZGER [851], MURPHY et coll. [1692], SCHREYER [2058], COLE [440], HAMMOND [995]; Jument : AITKEN [15], SEABORN [2079], etc...

Ces recherches conduisent, dans toutes les espèces étudiées, à la notion d'un cycle vaginal plus ou moins net, mais particulièrement facile à suivre, chez certains Rongeurs (Rat, Souris), chez lesquels le remaniement et le renouvellement de la muqueuse est complet et s'extériorise facilement par l'examen du fluide vaginal. Cette transformation est bien moins apparente chez la Lapine, chez laquelle il faut recourir à l'examen histologique pour retrouver des phénomènes analogues [COURRIER, 505]. L'étude des espèces non domestiquées serait très intéressante à ce point de vue [PAPANICOLAOU, 1791]. Nous ne décrirons pas ces modifications maintes fois exposées [cf. SIMONNET, 2141].

Le cycle vaginal chez les Primates. — Le cycle vaginal existe chez les Primates [ALLEN, 27; CORNER, 480; ZUCKERMAN et PARKES, 2496]. On observe à chaque cycle un épaississement considérable de l'épithélium vaginal, sans qu'il y ait cependant élimination proprement dite de cellules kératinisées [CORNER, 479; ALLEN, 27].

L'existence d'un cycle vaginal a été recherchée chez la Femme. Pour certains [KING, 1249; PAPANICOLAOU, 1793; DAVIS et HARTMAN, 599; KELLER, 1231; GEIST, 884; ADLER, 12; DAVANZO, 590; VINOS, 2317], il existe un cycle vaginal parfaitement net que DIERKS [618] a bien étudié sur des biopsies provenant de 30 Femmes dont le cycle menstruel était régulier.

Les trois couches principales de la muqueuse (couche basale, couche fonctionnelle, couche kératinisée) présentent des variations en rapport avec le cycle. Immédiatement après la menstruation, l'épaisseur de la couche moyenne augmente, à l'intermenstruum une zone de kératinisation apparaît : cette zone contient des cellules se colorant fortement, à protoplasme riche en granulations, à noyau relativement petit, mais bien colorable; cette zone donne l'apparence d'une bande étroite entre la basale et la couche active, que DIERKS appelle zone intra-épithéliale de kératinisation. Au début de la menstruation, la couche fonctionnelle, la zone intra-épithéliale de kératinisation, disparaissent, de sorte qu'à la fin de la menstruation, la basale est complètement dénudée.

La couche fonctionnelle disparaît chez la Femme après l'ovariectomie; la folliculine, à dose convenable (9.000 U. S.), la fait réapparaître [DIERKS, 619].

PAPANICOLAOU [1793] divise le cycle menstruel en cinq périodes : phase menstruelle, du 1^{er} au 7^e jour; phase de copulation, du 8^e au 12^e jour; phase d'ovulation, du 12^e au 13^e jour; phase de prolifération, du 13^e au 17^e jour; phase prémenstruelle, du 17^e jour à la menstruation.

Pendant la *phase menstruelle*, les frottis vaginaux montrent de nombreuses hématies, dont le nombre augmente habituellement jusqu'au 3^e jour, pour s'abaisser graduellement ensuite. Les polynucléaires sont généralement abondants; les mononucléaires sont plus rares que dans n'importe quelle autre phase. Les cellules épithéliales diminuent lorsque l'hémorragie augmente; ce sont, pour la plupart, des cellules desquamées. De petites cellules agglomérées, probablement d'origine utérine, sont souvent présentes lorsque l'hémorragie est intense. Vers la fin de l'hémorragie menstruelle, les leucocytes augmentent souvent considérablement de nombre. La réaction, lorsqu'elle est caractéristique, rappelle le stade III du Cobaye, qui apparaît vers la fin de la phase dégénérative.

Pendant la *phase de copulation*, les frottis vaginaux sont caractérisés par une leucopénie marquée. Les cellules épithéliales sont du type intermédiaire ou superficiel, avec une tendance croissante vers la kératinisation; elles renferment des noyaux et des granulations caractéristiques; les cellules éosinophiles sans noyaux sont beaucoup moins fréquentes. La sécrétion muqueuse augmente généralement et, dans les cas typiques, d'une manière considérable.

Durant la *phase d'ovulation*, le frottis est caractérisé par un accroissement brusque du nombre des leucocytes; cet aspect est particulièrement facile à saisir après la période de leucopénie. Les cellules épithéliales appartiennent surtout au type intermédiaire ou superficiel; elles ressemblent beaucoup aux cellules de la phase précédente, bien que leurs contours ne soient pas aussi nets, elles forment des amas caractéristiques mélangés de leucocytes. De nombreuses cellules sont en voie de phagocytose. La plupart des cellules kératinisées nucléées présentent un degré de kératinisation très accentué. Le mucus augmente, le nombre d'hématies s'accroît; de petites hémorragies ont été notées dans plusieurs cas. La présence d'hématies peut être considérée comme un signe d'ovulation.

Pendant la *phase de prolifération*, les frottis vaginaux montrent des aspects variables qui dépendent du degré de kératinisation; lorsqu'elle est intense, et que le nombre des cellules kératinisées est considérable, les leucocytes sont rares. Lorsque la kératinisation est moins intense, les leucocytes sont nombreux, tandis que le pourcentage de cellules kératinisées s'abaisse.

Au cours de la *phase prémenstruelle*, les frottis vaginaux sont carac-

térisés par la présence de nombreuses cellules et de leucocytes. Les cellules kératinisées à noyaux diminuent de nombre, tandis que les éosinophiles sans noyaux peuvent apparaître, isolés ou en groupes. Les cellules du type extérieur basal et les mononucléaires deviennent un peu plus nombreux vers la fin de la phase prémenstruelle. Des hématies se rencontrent quelquefois, leur nombre s'accroît naturellement à l'approche de la menstruation. Les frottis ont une consistance muqueuse accentuée.

L'étude de ces variations a été proposée pour le diagnostic précoce de la grossesse [PAPANICOLAOU, 1792, 1793; STIEVE, 2216]; durant la ménopause il existe des modifications caractéristiques [PAPANICOLAOU et SCHORR, 1796].

TRANCU-RAINER [2270] a observé des modifications histologiques de la structure des petites lèvres en rapport avec le cycle menstruel, les glandes sébacées des petites lèvres régressent à la ménopause [TRANCU-RAINER, 2269].

D'autres auteurs, au contraire, n'observent pas de variations aussi systématiques et caractéristiques [WALTER, 2344; SMITH et BRUNNER, 2160; MOSER, 1679]. STEMISHORN [2213] ne constate que des modifications vasculaires : congestion intense avant et pendant les règles, minimum après; GIBBERTZ [911] observe sur la Femme ménopausique les aspects histologiques décrits par DIERKS. Il en est de même de LINDEMANN [1439], de KUECKENS [1311], de STIEVE [2217, 2218]. Ces modifications se retrouveraient au niveau des autres muqueuses (bouche, pharynx) fait qui leur enlève toute signification.

Variations cycliques du tégument sexuel du Singe. — Dans beaucoup d'espèces de Singes de l'ancien continent appartenant aux genres *Macacus* (Macaque), *Papio* (Babouin), *Cercocebus* (Mangabey), on observe une tuméfaction considérable de la vulve et du périnée au cours de la phase folliculaire. Cette tuméfaction, qui débute à la fin de la menstruation, atteint son maximum au moment de l'ovulation (troisième semaine) [COLLINGS, 448]; elle décroît ensuite brusquement chez certains Babouins, plus lentement chez *Macacus Rhesus*, et ne réapparaît qu'à la menstruation suivante [ZUCKERMANN, 2488; SÉGUY et BULLIER, 2089].

L'intensité du phénomène est variable d'une espèce à l'autre : très marqué chez le Babouin et le Chimpanzé, il l'est peu chez le Macaque, il est bien net chez le Mangabey [BLOTEVOGEL, 202]. Il est homologue de la congestion vulvaire observée dans les espèces animales, en particulier chez la Chienne, chez le Furet [MARSHALL, 1589].

Ces phénomènes congestifs, qui se produisent durant la première

partie du cycle, sont sous la dépendance de la folliculine; le tégument sexuel s'atrophie en effet après ovariectomie; ils peuvent être reproduits à volonté par l'administration de cette hormone, 10.000 U. S. en 8 jours [ALLEN, 27; PARKES et ZUCKERMAN, 1825; ZUCKERMAN et PARKES, 2496; COLLINGS, 448; DOHRN et HOHLWEG, 647]. Cette réaction peut également être obtenue chez le Singe mâle impubère [COURRIER et GROS, 521, 522; ALLEN et ROBERTSON, 59] et chez le Babouin mâle castré [DOHRN, HOHLWEG et SCHOELLER, 648].

L'analyse de cette poussée congestive conduit à admettre que la folliculine exerce son action durant les deux premières semaines du cycle menstruel [ZUCKERMAN, 2489], et l'on peut inférer qu'il en est de même dans les espèces où ces modifications extérieures ne se manifestent pas.

Action de la folliculine sur le cycle vaginal. — Chez l'animal adulte pubère, l'administration de folliculine, pendant les périodes de repos sexuel, déclanche les réactions caractéristiques du rut [ASDELL et MARSHALL, 113; KUNDE, D'AMOUR, CARLSON et GUSTAVSON, 1328].

Le cycle vaginal n'est pas rompu par les faibles doses de folliculine [BROUHA et SIMONNET, 271, 280, 281; GOORMAGHTIGH et AMERLINCK, 926; ITOI, 1143]; mais celles-ci allongent toutes les phases du cycle [MANHERT et SIGMUND, 1557; GOORMAGHTIGH, 925; GOSTIMIROVIC, 929]. Les fortes doses déterminent en général un œstrus permanent, dans quelques cas le métœstrus [BÜNGER, 307]; le diœstrus réapparaît souvent ensuite [BIALET-LAPRIDA, 177; BÜNGER, 307].

Chez la Rate castrée, on observe occasionnellement, au cours de la phase œstrale durable provoquée par l'administration de fortes doses de folliculine, des phases de repos [BROUHA et SIMONNET, 271; LIPSCHÜTZ et WILKENS, 1477; TUISK, 2283] qui peuvent aller jusqu'à la production d'un cycle [CASTILLO et CALATRONI, 389; WADE et DOISY, 2332]. Tout se passe comme s'il existait un rythme utéro-vaginal cyclique propre [CASTILLO et CALATRONI, 389], ou comme si la sensibilité des récepteurs variait. Il faut moins de folliculine sur les femelles ovariectomisées que chez les femelles entières pour obtenir la réaction vaginale [ROBSON, 1969].

La folliculine agit aussi sur les animaux en période d'hivernation [Hérisson, Marmotte : COURRIER, 501; TRUFFI, 2276; Chauve-Souris : ZONDEK, 2466; CAFFIER et KOLBOW, 362]; elle fait réapparaître le cycle chez les animaux carencés en vitamine B [PARKES, 1809]; elle supprime la colpokératose chez les animaux privés de vitamine A.

Les faibles doses de folliculine provoquent, au niveau du vagin, la mucification des couches superficielles. Cette action a été attribuée

à une hormone du corps jaune; nous l'avons étudiée plus haut à propos du test de mucification de FLUHMANN (p. 22).

L'action de la folliculine se fait également sentir pendant la lactation [ALLEN, FRANCIS et CRAIG, 51]; les doses actives sont d'autant plus élevées que la mère nourrit une portée plus nombreuse [PARKES et BELLERBY, 1818].

Les modifications correspondant à l'œstrus ont été observées chez la Femme aménorrhéique et peuvent être utilisées pour déceler cliniquement l'effet des injections de folliculine [PAPANICOLAOU, 1796]; il en est de même durant la ménopause [PAPANICOLAOU, 1796].

L'effet fondamental de la folliculine sur l'épithélium vaginal de la Femme est la prolifération : 20-30 couches cellulaires, et la vacuolisation des cellules. On l'observe chez le nouveau-né [LEWIS, 1434], chez la fillette impubère traitée par la folliculine [LEWIS, 1433; HUBERMAN et ISRAELOFF, 1130; HARTMAN et KUTNER, 1027], chez la Femme pendant la grossesse [SMITH et BRUNNER, 2160].

La folliculine est sans action sur les glandes préputiales de la femelle castrée [KORENCHEWSKY, DENNISON et SIMPSON, 1294].

b) UTÉRUS. — L'ovariectomie, chez l'adulte, entraîne l'involution de l'utérus. Cette involution porte sur toute la structure utérine, musculuse et muqueuse [chez le Rat, voir LANGSTON et ROBINSON, 1363]. Elle entraîne, au niveau de la muqueuse, la suppression de la phase proliférative; au niveau de la musculuse, la diminution du tonus, le ralentissement du péristaltisme spontané et l'amoindrissement de l'excitabilité.

L'administration de doses appropriées de folliculine chez l'adulte ovariectomisé maintient ou ramène l'utérus à l'état caractéristique de la phase proliférative, mais elle ne corrige pas totalement l'ovariectomie, puisque les effets de l'absence d'hormone lutéinique ne sont pas compensés [COURRIER et POTVIN, 535]. La réaction vaginale est obtenue avec des doses plus faibles que la réaction utérine [EBHARDT, 675].

Il suffit de 5 U. R. en 5 injections intramusculaires pour ramener l'utérus de la Rate castrée à son volume normal après une période d'involution de 42 jours. 10 injections quotidiennes de 5 U. R. préviennent pendant 40 jours l'atrophie qui suit la castration [ROBINSON et LANGSTON, 1958].

L'administration prolongée de fortes doses de folliculine, chez l'animal entier ou ovariectomisé, détermine des transformations qui correspondent à celles que l'on observe dans certains états pathologiques : hyperplasie glandulo-kystique, fibromatose (p. 225).

Réactions morphologiques. — La réaction la plus précoce de l'utérus à la folliculine est une congestion intense. Chez le Lapin, cette réaction apparaît une heure et demie après l'injection de folliculine [POMPEN, 1868], mais il ne semble pas exister de relation quantitative étroite entre la dose injectée et l'intensité de la congestion, qui est d'ailleurs inhibée par l'atropine. La réaction, considérée par certains comme propre à l'utérus [POMPEN, 1870] se retrouve au niveau de la rate, du foie et du rein [WATRIN, 2352, 2353].

Elle se produit également sur l'utérus transplanté dans la chambre antérieure de l'œil [MARKEE, 1565, 1566]. La congestion utérine est parfois assez intense pour déterminer la rupture des vaisseaux du myomètre [WATRIN, 2352, 2353]. Ces hémorragies sont à rapprocher des hémorragies anovulaires (p. 173). Elle est suivie d'une poussée de croissance qui se manifeste non seulement au niveau de l'épithélium et des glandes, mais aussi au niveau des fibres musculaires et des vaisseaux. Le développement du myomètre et de l'endomètre peut être considérable, si les doses injectées sont élevées et répétées. Au niveau du col, l'épithélium peut devenir pavimenteux [ENGLE et SMITH, 709].

On observe le développement de gaines périvasculaires, formées aux dépens des muscles des vaisseaux [COURRIER et KEHL, 525, 526]. Le déterminisme de cette réaction est complexe, il dépend de l'espèce animale. Chez la Chatte [COURRIER et GROS, 519], l'injection de fortes doses de folliculine au début de la phase lutéinique, entrave la réaction utérine épithéliale et la nidation, mais il n'y a ni rupture vasculaire, ni dégénérescence. Chez la Lapine, cette réaction paraît nécessiter la présence du corps jaune : de fortes doses de folliculine (5.000 U. I.) administrées à un sujet dont l'ovaire ne contient pas de corps jaune, déterminent une hypertrophie utérine et une congestion marquées, mais ne produisent ni apoplexie, ni gaines vasculaires, ni involution [COURRIER et RAYNAUD, 536].

La folliculine accroît fortement l'activité des glandes utérines chez la Rate et la Souris; sous son influence, l'utérus contient un liquide incolore, translucide, qui le distend et le rend turgide. Chez la Femme, les glandes utérines ne sécrètent que durant la deuxième moitié du cycle, après que l'ovulation a eu lieu, que le follicule rompu s'est transformé en corps jaune. BOURG [234] a montré l'existence d'un cycle des enclaves lipidiques, qui disparaissent au moment de l'œstrus et s'accumulent après l'ovariectomie; l'administration de folliculine les fait disparaître chez la Souris impubère et chez la Souris castrée.

On peut mettre en évidence, chez les Mammifères, une sécrétion cervicale, qui dépend de la folliculine. Cette sécrétion est abondante

chez la Vache [HAMMOND, 1996]; elle constitue chez *Macacus Rhesus* une véritable leucorrhée physiologique, avec infiltration leucocytaire périglandulaire [ROBERTSON, 1955]. Elle est bien étudiée chez la Femme, en particulier depuis que l'attention a été attirée sur le rôle que cette sécrétion joue dans l'ascension des spermatozoïdes [SÉGUY et VIMEUX, 2090]. SIMONNET et BRANDWEIN [2142] ont observé l'existence d'une relation constante entre les caractères de la sécrétion cervicale, l'insuffisance ovarienne (aménorrhée, hypoménorrhée, oligoménorrhée) dont leurs malades étaient atteintes et le traitement hormonal auquel elles étaient soumises. La sécrétion cervicale est peu abondante ou nulle chez les sujets atteints d'hypofonctionnement ovarien qui présentent un taux faible de folliculine urinaire; chez ces sujets, l'administration méthodique de doses appropriées de folliculine détermine l'accroissement de la sécrétion cervicale, même en l'absence de modifications de la menstruation. SIMONNET et BRANDWEIN pensent que l'étude de la sécrétion cervicale, constitue un test clinique précis, d'appréciation facile, de la phase folliculaire du cycle cataménial. Ce n'est pas un test d'ovulation, celle-ci ne pouvant être mise en évidence que par la constatation de la formation du corps jaune, mais c'est un test qui permet donc de situer la phase folliculaire et d'instituer, par conséquent, un traitement hormonal opportun. Son emploi est également précieux pour déceler la cause de certaines stérilités; les rapports entre la folliculine et la sécrétion cervicale expliquent l'action favorable que cette hormone joue quelquefois dans la stérilité, et précisent les cas dans lesquels on peut espérer qu'elle agira heureusement.

Action de la folliculine sur la contractilité utérine. — Le tonus du muscle utérin, le rythme et l'amplitude de ses contractions spontanées, les modalités de ses réponses aux agents pharmacodynamiques sont fonction de l'activité ovarienne. Cette influence a été démontrée *in vivo* et *in vitro* dans toutes les espèces de Mammifères étudiées.

Le rythme spontané que l'utérus isolé prend *in vitro* varie avec la période du cycle œstral: rapides et de faible amplitude (1) pendant l'interœstrus, les contractions deviennent moins fréquentes, mais plus amples pendant le præstrus et l'œstrus [BLAIR-BELL, 189, 190; CORNER, 482; KEYE, 1244; WISLOCKI et GUTTMACHER, 2401; CLARK, KNAUS et PARKES, 420; FRANK, BONHAM et GUSTAVSON, 816; KAMINESTER et REYNOLDS, 1206; KOK et SELL, 1286; LYONS, 1533; REYNOLDS et FRIEDMAN,

(1) DURRANT et ROSENFELD [671], ROSENFELD et DURRANT [1979] insistent sur le fait que les modifications du rythme seules sont significatives, les variations d'amplitude étant trop irrégulières.

1938, 1939; ROSENFELD et DURRANT, 1979]; à ce moment, la puissance musculaire du muscle utérin atteint un maximum et sa consommation d'oxygène varie dans le même sens [KING, 1250, 1251; HARNE, 1011].

La sensibilité de l'utérus humain *in vivo* à l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse est variable suivant le moment du cycle : sensible pendant la première moitié, il ne l'est plus, aux mêmes doses, pendant la seconde moitié [KNAUS, 1267]. Une motilité très accentuée de l'utérus a été également observée par KNAUS le deuxième jour de la menstruation, ainsi que du huitième au quatorzième jour du cycle. Les observations de WITTENBECK [2412], KRAUL et SIMON [1302] sont en général d'accord avec celles de KNAUS, mais, par contre, difficilement conciliables avec les résultats de SCHULTZE [2073].

La castration supprime ces variations d'activité et ramène l'utérus au stade d'anœstrus [FRANK, BONHAM et GUSTAVSON, 816]. L'injection de folliculine rétablit le rythme normal [FRANK, BONHAM et GUSTAVSON, 816; BROUHA et SIMONNET, 282; ROBSON, 1964].

Le rythme caractéristique de l'œstrus peut être obtenu *in vitro* sous l'action du liquide folliculaire. Toutefois, la substance active ne paraît pas être la folliculine, mais un autre principe, facile à extraire du muscle utérin par lavage [BROUHA et SIMONNET, 275, 276, 277, 282], puisque les extraits ovariens déterminent le ralentissement du rythme des contractions spontanées [BOURNE et BURN, 237; DURRANT, 670]; le phénomène se produit aussi avec la folliculine cristallisée [SIEGERT, 2127, 2128; REYNOLDS, 1933; BLAIR-BELL et coll., 191; MARRIAN et NEWTON, 1582, 1583; NEWTON, 1731]. L'extrait de hile ovarien aurait une action inverse de celle du liquide folliculaire [ITAGAKI, 1140].

In vivo, au contraire, la folliculine se comporte comme le facteur déterminant de la motilité utérine. Chez le Lapin, par exemple, la castration supprime l'activité spontanée de l'utérus [REYNOLDS, 1929], l'administration de folliculine la fait réapparaître, mais seulement après une période de latence de 10-24 heures [REYNOLDS, 1932; BLAIR-BELL et coll., 191; JEFFCOATE, 1158]. Lorsque l'action de la folliculine est prolongée (60 à 108 j., 6.000 à 8.350 U. R.) on observe l'atrophie et l'inertie de l'utérus [REYNOLDS, 1934].

Le corps jaune exerce une action inhibitrice sur la motilité utérine [KNAUS, 1266; KLEIN et KLEIN, 1260], il en est de même de la pseudogestation [REYNOLDS, 1930], mais REYNOLDS [1929, 1937] a montré que, chez la Lapine, la période qui précède le coït est caractérisée par une motilité très accusée de l'utérus; au contraire, durant les heures qui suivent le coït, avant l'ovulation, l'utérus est au repos complet et, en cas de coït infécond, il reste au repos jusqu'à la fin de la pseudogestation; dans ce cas, il ne peut s'agir d'une action inhibitrice du

corps jaune. En effet, tandis que, durant la première phase de repos, il suffit d'une très faible dose de folliculine : 5 U. R. par kilogramme de poids vif, pour obtenir la motilité de la corne, il faut employer, quand le corps jaune est formé (après le quatrième jour), 600-1.100 U. R. par kilogramme. Quand, au cours de la pseudo-gestation, on enlève les ovaires, la sensibilité utérine à la folliculine redevient ce qu'elle était immédiatement après le coït infécond. L'action inhibitrice du corps jaune vis-à-vis de la sensibilité de l'utérus aux agents ocytotiques a été proposée pour établir le diagnostic précoce de la grossesse.

Il est remarquable que l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, l'ergotamine, l'histamine, ne possèdent aucune action stimulante sur l'utérus de Lapine au repos, tandis que ces substances sont extrêmement actives quand l'utérus se contracte spontanément [REYNOLDS, 1928; WEINSTOCK et coll., 2364].

In vivo et *in vitro*, l'utérus de Cobaye impubère, préalablement traité par la folliculine, donne des réponses dont l'allure est bien différente de celle du Cobaye impubère non traité : le rythme utérin prend le type de celui observé chez la femelle adulte normale en œstrus [BROUHA et SIMONNET, 282; BOURNE et BURN, 237]; il en est de même chez la Lapine [MIURA, 1650]. ROBSON [1968], FOMINA [794], observent seulement ce phénomène avec les faibles doses; avec les fortes doses, il y a inhibition.

La folliculine sensibilise l'utérus à l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse [PARKES, 1810; TSCHAIKOWSKY, 2278, 2279; MARRIAN et NEWTON, 1582, 1583; NEWTON, 1731; POMPEN et GOMPERS, 1871; ROBSON, 1961; MOELLER-CHRISTENSEN, 1653; SCARBOROUGH, 2019; BROUHA et SIMONNET, 282]. Cette sensibilisation se produit chez la Lapine ovariectomisée [ROBSON, 1964]. JEFFCOATE [1158] a observé l'absence de sensibilisation, HAIN [977] ne l'admet pas chez la Rate et SIEGERT [2128] réussit même *in vitro* à inhiber avec la folliculine l'action de l'ocytocine. ROBSON [1960] a étudié ces processus antagonistes dans la gestation.

En raison de l'action sensibilisatrice que la folliculine exerce sur l'utérus, vis-à-vis des agents hypertonisants, on a pensé que cette hormone, qui se trouve en grande quantité dans l'organisme au cours de la grossesse, et dont le taux s'élève au moment de la parturition, pouvait jouer un rôle dans le mécanisme du travail, en sensibilisant le muscle utérin à l'action de l'hormone ocytotique du lobe postérieur de l'hypophyse (p. 190).

c) TROMPES UTÉRINES. — Les processus sécrétoires dont l'épithélium tubaire est le siège sont sous la dépendance de la folliculine [COUR-

RIER, 502], le développement des bordures ciliées chez la Guenon est également conditionné par la folliculine [ALLEN, 31; ROBERTSON, 1955]. Il est vraisemblable qu'il en est de même chez la Femme, dont l'épithélium tubaire présente un cycle sécrétoire [NOVAK et EVERETT, d'après DAVIS et HARTMANN, 599; SNYDER, 2184].

Le degré de contractilité des fibres lisses des trompes dépend aussi de la folliculine [SECKINGER, 2083, 2084]. La folliculine à haute dose, 1.000 U. I. au moins, diminue *in vitro* le tonus de la trompe utérine de la Femme, et la fréquence des contractions; avec 4.000 U. I., le péristaltisme est régularisé [MANZI, 1559] ou supprimé [DANIEL, NITZESCU, SOIMARU et GEORGESCU, 580].

2. Action de la folliculine sur l'ovaire. — Comme chez l'animal impubère, les résultats sont contradictoires [cf. BIALET-LAPRIDA, 170].

L'injection de liquide folliculaire n'a pas d'effet inhibiteur sur le développement folliculaire chez la Chienne adulte [ASDELL et MARSHALL, 113]. Les doses moyennes d'hydrate de folliculine n'exercent aucune action inhibitrice ou stimulante sur l'ovaire de la Poule [MITCHELL, 1649].

D'autres expérimentateurs, au contraire, décrivent des processus d'involution plus ou moins accentués. COURRIER [512] observe parfois des images de chromatolyse dans la granulosa des follicules mûrs; les lésions les plus fréquentes sont représentées par l'absence de follicules mûrs et de corps jaunes, la présence de follicules jeunes et de follicules atrétiques [HAUPSTEIN, 1037, 1038; HABERLANDT, 970; DAHLBERG et AKESSON, 566; CASTILLO et CALATRONI, 389; HALPERN et D'AMOUR, 986; SELYE, COLLIP et THOMSON, 2097; HOHLWEG, 1112]. WOLFE [2417] note une augmentation de la taille des corps jaunes; SEAGLIONE [2081], l'augmentation de leur nombre; DESCLIN [613], leur hypertrophie; DE JONGH [1165], leur dégénérescence; cette inhibition est d'ailleurs transitoire [BIALET-LAPRIDA, 172, 177; CALATRONI, 365]. Dans ces conditions, l'action de la folliculine se fait cependant sentir sur l'utérus.

L'action inhibitrice de la folliculine serait cause, lors de la maturation d'un follicule, de l'arrêt de la maturation des autres follicules [DAHLBERG, 564, 565; DAHLBERG et AKESSON, 566]. Cette action s'exerce aussi vis-à-vis de l'hypertrophie compensatrice, qui est normalement constatée dans l'ovaire résiduel après ablation des trois quarts de la masse ovarienne [BIALET-LAPRIDA, 173]; elle se manifeste aussi vis-à-vis de la prise des greffes d'ovaires [BIALET-LAPRIDA, 176]: les greffes d'ovaires chez la Rate entière, prennent moins bien que chez la Rate castrée [CASTILLO et CALATRONI, 387]; il est possible qu'il s'agisse

d'une action directe de la folliculine sur le tissu ovarien, il est plus vraisemblable que l'action s'exerce indirectement par l'intermédiaire du relai hypophysaire [MEYER, LEONARD, HISAW et MARTIN, 1634; MOORE et PRICE, 1663]. BURDICK et PINCUS [314, observent chez la Rate et la Lapine la dégénérescence de l'ovule pondu et sa rétention dans les trompes.

Certains expérimentateurs ont observé une stimulation du développement des follicules jeunes [HERRMANN, 1064; KOSTKIEWICZ, 1296] ou une réactivation de l'ovaire sénile [STEINACH, HEINLEIN et WIESNER, 2208; STEINACH, KUHN et HOHLWEG, 2211]. Chez la Poule, la folliculine active la ponte [LOEWE, VOSS et PASS, 1517]. L'interprétation de cette action est délicate, il n'est pas certain qu'il s'agisse d'une action hormonale pure; on pourrait supposer que la présence de folliculine, produit normal du métabolisme ovarien, ou, dans le cas de transplants, de produits d'autolyse, stimule l'activité ovarienne. L'interprétation serait du même ordre que dans les cas d'hermaphrodisme expérimental chez le mâle, dans lesquels une intervention capable de causer un trouble de la spermatogénèse favorise le développement folliculaire et l'influence endocrine de la greffe ovarienne [LIPSCHÜTZ, 1445]. On pourrait expliquer de la même manière la réactivation de l'ovaire sénile sous l'influence d'une transplantation ovarienne [KOLB, 1287; FREI, 849; STAELLI, 2199]; des substances, résultant de la nécrobiose de la greffe qui n'a pas pris, seraient responsables de l'action de la greffe sur l'ovaire. L'observation de ZONDEK et WOLFF [2486], chez une Femme aménorrhéique, greffée d'un ovaire réfrigéré, est également en faveur d'une explication de ce genre. LIPSCHÜTZ [1448, 1466] a, en effet, montré qu'une greffe d'ovaire exposé à une température inférieure à 0° ne prend jamais et que, ramené, après la réfrigération, à la température du corps, l'organe cesse d'absorber de l'oxygène [LIPSCHÜTZ et VESHNJAKOV, 1467, 1468, 1469]. S'il y a eu, dans les expériences de ZONDEK et WOLFF, une action de greffe, l'effet obtenu n'a pas pu être causé par un ovaire survivant.

Action de l'utérus sur l'ovaire. — Les résultats expérimentaux sont contradictoires. Pour certains, l'hystérectomie entraîne l'atrésie folliculaire [FEKETE, 738], la persistance de l'œstrus [MAVROMATI, 1612], la transformation lente de l'ovaire en une masse de tissu épithélioïde chargé de graisse [WATRIN et BRABANT, 2356]. Plusieurs expérimentateurs observent, surtout chez le Cobaye et la Lapine, une prolongation de la vie du corps jaune [LOEB, 1481; TAKAKUSA, 2239; ASDELL et HAMMOND, 112; SIEGMUND, 2134; mais les constatations ne sont pas toutes concordantes [LINDIG, 1440; ZIMMERMANN, 2450]. L'intervention, d'autre part, est considérée comme étant sans influence sur l'activité ova-

rienne (1) chez le Rat [LONG et EVANS, 1522; CARMICHAEL et MARSHALL, 373; KEITLER, 1230; WESTMAN, 2374] ou comme déterminant parfois un œstrus permanent [DAVANZO, 589]. Chez le Furet, l'hystérectomie, pratiquée pendant l'anœstrus, ne modifie pas les processus ovariens durant la saison sexuelle suivante [DEANESLY et PARKES, 602].

D'autre part, les greffes d'utérus, certains extraits utérins, exerceraient une action lutéinisante sur l'ovaire et les greffes ovariennes seraient favorablement influencées par la transplantation simultanée de fragments de muqueuse utérine [CHEVAL, 406, 407].

On pourrait donc penser [FEKETE, 738; BEAU, 145] que l'utérus joue un rôle trophique vis-à-vis de l'ovaire. En réalité, ces expériences sont d'interprétation complexe : l'appréciation de la vitalité du corps jaune est délicate et, même si l'on observe des lésions ovariennes à la suite de l'hystérectomie, il conviendrait d'éliminer, dans leur déterminisme, des troubles circulatoires ou nerveux dépendant de circonstances opératoires.

3. Action de la folliculine sur la glande mammaire. — L'existence d'une relation entre l'activité ovarienne et le développement de l'appareil mammaire ne fait pas de doute. Toutefois, le mécanisme hormonal de la lactation n'est pas encore élucidé et il implique, à l'état normal, l'intervention de plusieurs formations endocriniennes : appareil folliculaire, corps jaune, placenta, hypophyse. Nous n'insisterons que sur le rôle de la folliculine. L'existence dans la glande mammaire d'un cycle sexuel caractérisé par une prolifération intense des éléments glandulaires durant la phase prémenstruelle est vraisemblable [ROSENBERG, 1977, 1978] mais non admise par tous.

a) INFLUENCE DE LA FOLLICULINE SUR LE DÉVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE. — Le développement de la glande mammaire, et particulièrement celui de l'appareil excréteur : canaux primaires et secondaires, mamelon, dépend directement de l'action de la folliculine. Cette action est très nette chez le Rat et le Cobaye sur l'épithélium du mamelon durant le cycle œstral [ABERLE, 6]. Les poussées de développement observées à la naissance, à la puberté, au cours du cycle menstruel, sont conditionnées par des accroissements du taux de la folliculine.

En dehors de ces moments, l'administration de folliculine permet d'obtenir le développement de la glande. Ce résultat peut être obtenu aussi bien chez la femelle que chez le mâle adulte ou jeune, par voie orale ou sous-cutanée [HARTMAN, DUPRÉ et ALLEN, 1025; FELLNER, 740,

(1) Cf. BAILEY [128].

747; LOEWE, 1496; NEUMANN, 1717, 1718, 1719; BRÜHL, 290, 291; LOEB et KOUNTZ, 1485; LAQUEUR, 1374, 1385, 1390; GARDNER, DIDDLE, ALLEN, etc., 876; GARDNER, 875; HALPERN et D'AMOUR, 986; STEINACH, 2207; FAUVET, 735; ZONDEK, 2453; TURNER, FRANK, GARDNER, SCHULTZE et GOMEZ, 2289; SMELSER, 2159; HEMMINGSEN, 1057]. On l'obtient aussi par voie cutanée [ZONDEK, 2462]. Cette action s'exerce effectivement par voie hormonale, car on l'observe sur la mamelle transplantée [JONGH, 1169]; elle n'exige pas la présence de l'utérus [JONGH, 1172].

Quantitativement, les résultats obtenus sont différents d'une espèce animale à l'autre. C'est chez le Cobaye, et particulièrement chez le Cobaye mâle, qu'ils sont les plus intenses. Le développement du mamelon chez le Cobaye mâle [ALLEN, 27] a été tenu comme révélateur de la réussite des greffes ovariennes [STEINACH, 2206]. C'est seulement dans cette espèce que l'on a pu obtenir le développement complet de la glande (canaux et acini), tandis que, dans les autres espèces, on observe seulement le développement des canaux [TURNER, FRANK, GARDNER, SCHULTZE et GOMEZ, 2289; ALLEN, GARDNER et DIDDLE, 53]. La glande mammaire du Cobaye serait d'ailleurs plus sensible à la folliculine que l'utérus ou le vagin [ZONDEK, 2462].

La réaction de développement est en général plus facile à obtenir chez le mâle castré; ainsi, chez le Lapin mâle castré, il suffit de 20 U. R. par jour pour obtenir un développement de la glande mammaire analogue à celui qui est observé chez la femelle normale durant l'œstrus [TURNER et FRANK, 2287].

La folliculine développe, chez la Guenon, la glande mammaire atrophiée après ovariectomie [ALLEN, 27; LAQUEUR, BORCHARDT, DINGEMANSE et DE JONGH, 1374; ABERLE, 7]; elle assure aussi un certain degré de développement chez le Singe mâle [TURNER et ALLEN, 2286].

Le développement des seins, sans lactation, avec sensation de tension, érection des mamelons, sensibilité générale, a été obtenu chez la Femme ovariectomisée à utérus intact [WERNER, 2369; WERNER et COLLIER, 2371, 2372].

Chez la Femme normale, l'administration *per os* de 10.000 U. I. de folliculine détermine une congestion des seins, accompagnée d'une sensation de tension et, fréquemment, d'érection du mamelon. Ces phénomènes apparaissent 25-26 heures, 30 heures au maximum après l'ingestion et durent 6-12 heures. Cette action est particulièrement nette avec le benzoate de folliculine. La dihydrofolliculine, à la dose de 1 milligramme par jour en trois fois, pendant deux jours, en comprimés ou en solution hydroalcoolique, donne des réponses positives dans 65 p. 100 des cas, 32 à 34 heures après le début des prises.

Le développement complet de la glande mammaire paraît exiger

l'intervention de l'hormone lutéinique [TURNER et FRANK, 2288; TURNER et SCHULTZ, 2293; TURNER et GOMEZ, 2291, 2292]. Chez les Primates, lorsque l'ovulation ne se produit pas et que l'endomètre reste au stade de l'intermenstruum, les glandes mammaires, bien qu'elles se développent, ne présentent pas l'hypertrophie des alvéoles caractéristique du premenstruum [CORNER, 483].

Dans les conditions normales, l'action de la folliculine placentaire au cours de la grossesse est prépondérante (le rôle du placenta a été soutenu en premier lieu par HILDEBRANDT [1076] en 1904; voir aussi HALBAN [981]; elle n'exclut pas l'intervention de l'hormone lutéinique, mais celle-ci n'est que temporaire et ne s'exerce qu'au début de la gravidité, puisque l'ovariectomie ne supprime pas le développement de la glande mammaire. On a soutenu que la présence de l'hypophyse était nécessaire pour que la folliculine exerce son action sur la glande mammaire; elle n'agirait pas chez la Rate hypophysectomisée [SELYE, COLLIP et THOMPSON, 2096]; cette manière de voir n'a pas été confirmée par RUINEN [1990, 1991].

La folliculine ne limite pas son action hyperplasiant aux glandes mammaires; elle agit, dans le même sens, sur toutes les glandes cutanées : glandes sudoripares, glandes sébacées [SABRAZÈS, LE CHUITTON et GINESTE, 1999; SABRAZÈS, LE CHUITTON et MAUZÉ, 2000].

b) LA FOLLICULINE EST-ELLE CAPABLE A ELLE SEULE DE PROVOQUER LA SÉCRÉTION LACTÉE ? — L'administration de fortes doses de folliculine chez le Cobaye mâle ou femelle entier, suivie de la cessation brusque du traitement, permet d'observer, deux-trois jours après, une sécrétion ayant d'abord l'aspect du colostrum, puis celui du lait, qui peut persister plusieurs semaines [LAQUEUR, 1369; DE JONGH et LAQUEUR, 1183; LAQUEUR, BORCHARDT et coll., 1374]; ZONDEK [2472] a obtenu ce résultat par l'administration d'urine d'Étalon. Des observations analogues ont été faites par FELLNER [749], DE JONGH et DINGEMANSE [1179], KUNDE, D'AMOUR, CARLSON et GUSTAVSON [1328] sur la Chienne; par LAQUEUR [1374] chez le Chien mâle jeune; par LAQUEUR, DE JONGH et TAUSK [1390] sur le Rat mâle adulte; par ANSELMINO, HEROLD et HOFFMANN [87] sur le Lapin; COURRIER [514] a observé la sécrétion de colostrum chez un Lapin mâle traité par la folliculine avec conservation de l'instinct sexuel.

Il est donc établi qu'un certain degré de sécrétion peut être obtenu par la seule action de la folliculine, et il semble que la mise en jeu de la sécrétion lactée exige la diminution du taux d'hormone circulante.

Dans les conditions normales, la lactation ne s'établit qu'à partir du moment où le placenta a cessé d'être en relation avec la mère. Inver-

sement, l'implantation de tissu placentaire chez le Rat, peu avant terme, prévient la lactation et cette inhibition persiste aussi longtemps que la greffe est active [FRANKL, 838]. On observe des faits analogues dans les cas de sécrétion lactée chez le nouveau-né, sécrétion qui se produit alors que l'influence hormonale maternelle a cessé de se faire sentir [BRÜHL, 290; BOUCHUT, 228; LEQUEUX et MARIOTTON, 1423].

La suppression de l'action hormonale folliculaire, à la fin de la gestation, n'a pas cependant une signification univoque, car elle est contemporaine de la disparition de l'hormone lutéinisante placentaire. Il est possible que la levée de l'action lutéinisante détermine au niveau de l'hypophyse la sécrétion de l'hormone galactogène [NELSON et SMELSER, 1712].

Dans la mamelle, comme dans l'utérus, la désagrégation des tissus, élaborés sous l'action combinée de la folliculine et de la lutéine, suit la disparition de l'action folliculaire et conduit à la sécrétion lactée ou à la menstruation.

La sécrétion lactée comme la menstruation peut être déclanchée directement par une intervention hormonale d'origine hypophysaire, mais ici encore l'action préalable de la folliculine est nécessaire pour que l'hormone galactogène hypophysaire puisse agir [GARDNER, GOMEZ et TURNER, 877]. La similitude qui existe entre les réactions utérines et les réactions mammaires se retrouve d'ailleurs dans les manifestations pathologiques.

c) ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LA LACTATION. — La folliculine exerce une action inhibitrice sur la lactation [FELLNER, 749; PARKES et BELLERBY, 1818; ROBSON, 1969; DE JONGH, 1166, 1168; SMITH et SMITH, 2165; WADE et DOISY, 2332; NELSON, 1707]; cette action a été obtenue chez la Femme [SNOECK, 2181; SAWITZKI, 2018] (p. 327).

L'influence inhibitrice de la folliculine peut tenir à une action directe sur l'épithélium mammaire, mais les faits expérimentaux sont plutôt en faveur d'une action hypophysaire indirecte [NELSON, 1708] par inhibition de l'action de l'hormone lactogène [NELSON, 1710].

C'est, de toute vraisemblance, à la folliculine qu'il faut attribuer la suspension de la lactation durant la grossesse, et non à une influence utérine particulière [SELYE, COLLIP et THOMSON, 2096]. C'est également à la folliculine qu'il faut rapporter certaines réactions négatives à la suite de l'injection de prolactine, dans les expériences de GARDNER, DIDDLE, ALLEN et STRONG [876].

d) INFLUENCE DE LA LACTATION SUR L'ACTIVITÉ OVARIENNE. — On sait qu'au cours de la lactation, l'administration de folliculine fait réappa-

raître les modifications œstrales [ALLEN, FRANCIS et CRAIG, 51], et que la quantité d'hormone nécessaire est d'autant plus grande que le nombre de petits est plus élevé [PARKES et BELLERBY, 1818], c'est à-dire, en somme, que la sécrétion lactée est plus abondante.

Quelle est la signification de l'aménorrhée de lactation ? Tient-elle à ce que l'action de la folliculine est dérivée sur l'épithélium mammaire ou à ce que l'hormone est éliminée par le lait ? Tient-elle, au contraire, à une réaction hypophysaire, une action sur l'ovaire [PARKES et BELLERBY, 1818], à la résorption par la mère d'hormones provenant du jeûne [CUNNINGHAM, 555] ?

ANNEXE. — *Action de la folliculine sur le tractus génital des Vertébrés non Mammifères.* — OISEAUX. — La folliculine de Mammifère développe, mais d'une manière inconstante, l'oviducte du Pigeon [RIDDLE et TANGE, 1948, 1949]; elle agit sur l'oviducte de la Tourterelle et l'oviducte du jeune Poulet [JUHNS, D'AMOUR, FAULKNER et GUSTAVSON, 1192; JUHNS, D'AMOUR et GUSTAVSON, 1193].

REPTILES ET BATRACIENS. — La folliculine provoque la multiplication et la différenciation des cellules épithéliales de l'oviducte de la Tortue [KEHL, 1229]; elle retarde l'involution de l'oviducte chez la Grenouille castrée [WOLFF, 2433].

POISSONS. — Durant le repos sexuel, l'ovopositeur de *Rhodeus amarus* a environ 3-5 millimètres de long; pendant la période de la ponte (avril-mai), il peut dépasser 20 millimètres.

L'injection de folliculine pendant la période de repos entraîne très rapidement le développement de l'organe [FLEISCHMANN et KANN, 784]; EHRHARDT et KUEHN, 678, 680]. Cette action s'obtient aussi chez le mâle castré [FLEISCHMANN et KANN, 784]; elle s'observe également quand la folliculine est introduite dans l'eau de l'aquarium [SZUSZ, 2237]. GLASER et HAEMPEL [912], WUNDER [2436] ont confirmé cette action, mais ils l'obtiennent aussi avec des extraits testiculaires. FLEISCHMANN et KANN [785] pensent que ce résultat tient à la présence d'hormone sexuelle dans l'extrait testiculaire employé, et ils admettent [786] que cette action est spécifique de la folliculine. Au contraire, BAUMANN et SZÜSZ [143], EHRHARDT et KUEHN [678, 679] estiment qu'il s'agit d'un principe différent du principe œstrogène. KANTER, BAUER et KLAWAUS [1207] ont proposé ce test pour diagnostiquer la grossesse; KLEINER, WEISMANN et BAROWSKY [1261] lui dénie toute valeur.

CHAPITRE II

FOLLICULINE ET GLANDES ENDOCRINES

REMARQUES GÉNÉRALES. — L'appareil endocrinien est constitué de glandes qui diffèrent entre elles, tant par leur origine embryologique et leur structure que par leurs spécialisations fonctionnelles. Malgré cette pluralité et cette polyvalence, les glandes à sécrétion interne constituent un système dont les diverses parties sont étroitement dépendantes les unes des autres.

Ces corrélations sont de nature diverse. Elles peuvent être *hormonales*, endocriniennes : le fonctionnement d'une glande est influencé par le taux d'une hormone produite par une autre glande ; elles peuvent être *humorales* : le fonctionnement d'une glande est influencé par les produits du métabolisme général des tissus ; elles peuvent être *nerveuses*, d'origine périphérique ou centrale et cette action nerveuse, à son tour, peut être déclanchée par un processus nerveux, humoral ou hormonal.

La nature intime des mécanismes en jeu est encore obscure ; il est seulement permis, actuellement, pour rester sur un terrain sûr, de démontrer l'existence de ces corrélations et de préciser leur sens, qui s'intègre le plus souvent dans la notion d'équilibre endocrinien. Cette notion, de compréhension facile, est d'interprétation délicate, son mécanisme comme sa signification étant loin d'être élucidés.

La technique de l'étude des interrelations endocriniennes est simple dans ses grandes lignes ; elle peut être résumée dans les deux principes suivants : rechercher les modifications anatomiques et les troubles fonctionnels provoqués dans une glande par l'ablation d'une autre glande. Inversement, analyser les conséquences de l'hyperfonctionnement d'une glande ou les effets provoqués par l'introduction d'une grande quantité d'une hormone sur l'état anatomique et fonctionnel d'une glande endocrine déterminée.

Pour comprendre le rôle de la folliculine dans le fonctionnement des glandes endocrines, nous étudierons donc, dans le cas de chaque glande, les conséquences de l'ovariectomie, la possibilité de leur compensation par l'administration de folliculine ou d'extraits contenant cette hormone, et les effets de fortes doses de folliculine sur la struc-

ture et le fonctionnement de la glande considérée. Inversement, nous rechercherons quelles sont les conséquences de l'hypofonctionnement et de la suppression d'une glande déterminée ou de son hyperfonctionnement sur la production de folliculine.

Dans ce qui suit, nous admettrons que les effets de l'ovariectomie sont équivalents de la suppression de la sécrétion folliculaire. Cette manière de voir est évidemment critiquable, puisqu'elle ne tient pas compte de la suppression des autres hormones ovariennes; elle doit cependant être acceptée en première approximation, faute de documents plus précis.

Les diverses étapes du cycle œstral sont contemporaines de modifications plus ou moins accentuées des glandes endocrines. La nature et le sens de ces modifications sont confirmés par celles qui sont observées quand l'ovaire entre en activité, quand il cesse de fonctionner ou lorsque sa fonction subit des variations physiologiques : cycle menstruel, grossesse, ou des altérations pathologiques.

Afin de donner une démonstration plus cohérente de ces relations, nous réunissons leur étude dans un seul chapitre d'ensemble au lieu de la disperser sous divers titres : physiologique, pathologique ou thérapeutique.

I. — HYPOPHYSE

A. — L'HYPOPHYSE AU COURS DE LA VIE GÉNITALE

Les cellules du lobe glandulaire de l'hypophyse peuvent être rapportées à trois types, caractérisés par leurs affinités tinctoriales : les cellules chromophobes, ou cellules principales, et les cellules chromophiles, qui sont de deux espèces : les cellules éosinophiles ou oxyphiles, les cellules cyanophiles ou basophiles [SCHOENEMANN, 2056].

Nous n'avons pas à discuter la théorie uniciste et la théorie dualiste relative aux relations entre ces divers types cellulaires. Les cellules chromophobes peuvent être considérées comme le précurseur commun de deux types chromophiles, bien qu'il y ait des raisons cytologiques sérieuses : par exemple, l'existence de deux types distincts d'appareil de Golgi qui se retrouvent dans les cellules chromophobes, pour admettre que celles-ci sont également différenciées.

La répartition de ces types cellulaires varie au cours du cycle œstral [WOLFE et coll., 2422, 2423; CHARIPER et HATERIUS, 405; REESE, 1909]; elle se modifie aussi considérablement pendant la grossesse (1).

(1) Pour les travaux anciens relatifs aux glandes endocrines durant la grossesse, consulter SEITZ [2093].

Il est classique, depuis COMTE [455], d'admettre l'existence d'une hyperplasie de l'antéhypophyse durant la grossesse, et, depuis ERDHEIM et STUMME [712], on décrit un nouveau type cellulaire dérivé des cellules chromophobes généralement rapproché des éosinophiles chez l'Homme [URASOV, 2299], des basophiles chez la Souris (1) [cf. BROUHA et COLLIN, 267].

Le rôle des divers types cellulaires dans la formation des hormones antéhypophysaires est encore l'objet de discussion. Pour KRAUS [1303, 1304], les cellules principales chromophobes sécrèteraient l'hormone de maturation folliculaire, les cellules chromophiles indistinctement, l'hormone lutéinisante; pour EVANS et SIMPSON [726], l'hormone somatotrope serait formée par les cellules éosinophiles, l'hormone de maturation folliculaire par les cellules basophiles. P. E. SMITH [2179], ZONDEK [2465], FELS [764], THOMSON et CUSHING [2256], BERGSTRAND [164], HOFF, KÖCK-MOLNAR et URBAN [1107] estiment également que les hormones gonadotropes sont formées par les cellules basophiles.

Dans l'état actuel, on peut admettre, au moins chez le Rat et la Souris, que les cellules éosinophiles sécrètent le principe somatotrope; les cellules basophiles, le principe gonadotrope [ADDISON, 11; ENGLE, 706; SMITH et MC DOWEL, 2178], le principe lutéinisant [EMMANUEL, 694], sans que l'on puisse préciser l'origine des deux principes gonadotropes. Cette manière de voir paraît applicable à l'Homme [BIGGART, 179]. SUSMAN [2230] estime également que l'hormone somatotrope est formée par les cellules acidophiles. KNAUS [1265] attribue aux cellules éosinophiles la sécrétion de l'hormone gonadotrope et NELSON [1705] la formation d'hormone somatotrope aux cellules basophiles en se fondant sur les constatations de SMITH et DORTZBACH [2175].

B. — ACTION DE L'OVAIRE SUR L'HYPOPHYSE

1. *Effets de l'ovariectomie.* — a) MODIFICATIONS ANATOMIQUES. — La castration (ovarienne ou testiculaire) entraîne très généralement (2) dans les espèces étudiées (Rat, Lapin, Cobaye, Chat, Chien, Bœuf, Ane, Cheval, Mouton, Chèvre, Buffle, Volailles, Homme) (3), l'hypertrophie du lobe glandulaire de l'hypophyse.

(1) Voir SEVERINGHAUS, ENGLE et SMITH [2104].

(2) MARRASSINI et LUCIANI [1568] n'observent aucune modification macroscopique ou microscopique.

(3) Pour la bibliographie, voir STEIN [2205], SCHENK [2024], SEVERINGHAUS, ENGLE et SMITH [2104], ANDERSEN et KENNEDY [82], MONTPELLIER et CHIAPPONI [1660], SATWORNITZKAJA [2013], SEVERINGHAUS [2103], ZONDEK et BERBLINGER [2483], BERBLINGER [159].

Mais les modifications cytologiques sont très différentes, non seulement d'une espèce à l'autre, mais dans une même espèce suivant l'expérimentateur. Chez le Rat, il y a accroissement des basophiles [ADDISON, 11] ou des éosinophiles [LEHMAN, 1410]; chez le Lapin, des éosinophiles [FICHERA, 777] ou des chromophobes [OKINTZCHITZ, 1778].

Chez le Rat, il semble se produire le plus souvent un accroissement des cellules basophiles [NELSON, 1710], dont le maximum est atteint au 30^e jour [ELLISON et WOLFE, 686]. En outre, des cellules d'un type particulier apparaissent : cellules volumineuses, vacuolaires, à noyau excentrique (Siegelringform) [SCHLEIDT, 2032], cellules éosinophiles [ZACHERL, 2440], cellules de castration [NUKARIYA, 1767; SCHENK, 2024], généralement considérées comme des cellules basophiles [ADDISON, 11]. L'apparition de ces modifications est indépendante de l'âge et du sexe des animaux [DOHRN et HOHLWEG, 646], mais elles ne persistent pas indéfiniment à la suite de la castration [RÖSSLE, 1983].

Chez la Femme, la röntgénisation à un degré ayant déterminé la disparition complète du système folliculaire, mais compatible avec la persistance d'assez nombreuses cellules interstitielles, entraîne également l'augmentation du nombre des cellules éosinophiles, leur hypertrophie et leur hyperchromatophilie, avec tendance à l'état adénomateux. La disparition de l'appareil folliculaire serait donc seule responsable des modifications hypophysaires à la suite de l'ovariectomie [BERBLINGER, 160; BORAK et WINDHOLZ, 217]. La transplantation d'ovaires réduits à la portion interstitielle serait au contraire efficace d'après SCHLEIDT [2032] (cf. aussi MARTINS [1596] chez le mâle cryptorchide).

b) MODIFICATIONS D'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE. - - Le pouvoir gonadotrope de l'antéhypophyse est diminué durant la grossesse [PHILIPP, 1841; EHRHARDT et MAYES, 681]. HILL [1077] décrit un cycle avec un maximum au 15^e jour, deux minima aux 2^e et 25^e jours de la gestation chez la Lapine. Au contraire, l'ovariectomie entraîne l'augmentation de l'activité endocrinienne de l'antéhypophyse; la teneur de la glande en hormone gonadotrope s'accroît [EVANS et SIMPSON, 727; ENGLE, 706; EMMANUEL, 694; HOHLWEG, 1112; HOHLWEG et DOHRN, 1114; KUSCHINSKY, 1340; SEVERINGHAUS, 2102], mais non celle en hormone lutéinisante [ZONDEK, 2457; HELLBAUM, 1055; WITSCHI et LEVINE, 2411]. HILL [1078] estime au contraire que la castration chez la Lapine, le Lapin et chez le Chat diminue le pouvoir gonadotrope de l'antéhypophyse. L'hypophyse du Rat mâle est plus active que celle de la femelle sur l'ovaire infantile [EVANS et SIMPSON, 728].

HOHLWEG [1112, 1114] pratique l'ovariectomie sur deux lots de Rates

impubères, à trois semaines d'intervalle; les ovaires des sujets de la deuxième série sont implantés aux deux groupes d'animaux, ceux qui ont été ovariectomisés depuis trois semaines font un œstrus vaginal, les autres n'en font pas. Ce résultat peut évidemment être interprété comme signifiant que, après la castration, l'hypophyse a formé ou accumulé de l'hormone gonadotrope ayant pu agir sur l'ovaire au moment de son implantation. Mais on n'observe qu'un seul œstrus : tout se passe comme si la production d'hormone gonadotrope était insuffisante ou comme si les follicules formés dans l'ovaire étaient inhibiteurs d'une nouvelle poussée d'hormone gonadotrope.

Il s'agit d'une sécrétion et non de l'accumulation du principe actif dans la glande. C'est ce que montrent les expériences de parabiose [MATSUYAMA, 1609; GOTO, 935; FELS, 760; MARTINS, 1597; KALLAS, 1202, 1203, 1204; MEYER, LEONARD, HISAW et MARTIN, 1634; HIGUCHI, 1075], l'étude des propriétés gonadotropes du sang du Rat castré [EMERY, 690], les dosages d'hormone gonadotrope (hormone de maturation folliculaire) dans l'urine de Femmes ovariectomisées [ZONDEK, 2458; JEFFCOATE, 1159; HAMBURGER, 990; DAMM, 571; WINTER, 2395].

LASSEN et BRANDSTRUP [1396], MAGATH et ROSENFELD [1547] trouvent aussi un accroissement d'hormone lutéinisante. Les résultats sont du même ordre à la suite de castration par röntgenthérapie [ZONDEK, 2458; LASSEN et BRANDSTRUP, 1396]; cependant, le phénomène est moins pur et il faut peut-être prendre en considération l'action directe de rayons sur l'antéhypophyse [BÖRST, DÖDERLEIN et GOSTIMIROVIC, 223, 224]. L'accroissement de l'activité sécrétoire porte non seulement sur le pouvoir gonadotrope, mais aussi sur l'action thyroïdienne [ARON et BENOIT, 96; BENOIT et ARON, 157; HEYL, DE JONGH et KOOY, 1073].

2. Compensation, par la folliculine, des effets de l'ovariectomie. — On admet, d'une manière générale, que l'administration de folliculine prévient ou fait disparaître les modifications anatomiques ou fonctionnelles provoquées dans l'hypophyse par l'ovariectomie [BACHNER, 122; LEHMANN, 1411; FICHERA, 777; SCHLEIDT, 2032; LIPSCHÜTZ, 1461; SCHOELLER, 2042; CLAUBERG et BREIPOHL, 428, 430; KUNDE, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON, 1330; SMITH et ENGLE, 2176; SIEGERT, 2130; MONTELLIER et CHIAPPONI, 1660; DOHRN et HOHLWEG, 646; HOHLWEG et DOHRN, 1115; MEYER, LEONARD, HISAW et MARTIN, 1633, 1634; KALLAS, 1205; BIALET-LAPRIDA, 174; NELSON, 1709; ANDERSEN, 79]; elle est nette chez le Rat mâle castré [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1293].

Pour certains cependant [ZONDEK et BERBLINGER, 2483], la compensation n'est pas parfaite, en ce sens que si la proportion des cellules éosinophiles aux cellules principales se rapproche de la normale, les

cellules basophiles restent nombreuses et présentent encore des signes de dégénérescence. Pour WOLFE [2418], l'action de la folliculine ne se ferait sentir que sur les cellules basophiles.

Cette action, d'autre part, n'est pas étroitement spécifique. CLAUBERG et BREIPOHL [428] observent une compensation analogue à la suite de l'administration d'hormone lutéinique. L'administration d'atropine ou d'hyoscyamine empêche les modifications de se produire [HOHLWEG et JUNKMANN, 1116]. Pour LEHMANN [1410], la spécificité sexuelle est étroite, pour HATERIUS et NELSON [1032] elle n'existe pas.

La quantité d'hormone nécessaire pour obtenir l'effet compensateur paraît assez élevée. La dose de une unité-Rat, suffisante pour produire l'œstrus chez la Rate ovariectomisée, est incapable de prévenir la formation de cellules de castration; il faut au moins 4-5 U. R.; il en faut 6 fois plus chez le mâle que chez la femelle [HOHLWEG et DOHRN, 1114; NELSON, 1706]. Cette différence de sensibilité, valable aussi d'ailleurs pour l'hormone mâle, est utilisée par certains pour expliquer les différences dans le rythme d'activité sexuelle du mâle et de la femelle [NELSON, 1710]. Il en est de même dans les expériences de parabiose [MARTINS, 1594, 1595]; les cycles vaginaux apparaissent, les cellules de castration persistent; le seuil nécessaire pour rétablir la structure normale de l'hypophyse est donc plus élevé que celui qui suffit à ramener le vagin à l'état normal.

3. Effets des fortes doses de folliculine. — Les réactions hypophysaires, à la suite de l'administration de fortes doses de folliculine, correspondent, dans leur ensemble, à celles qui se produisent durant la grossesse [SIEGMUND, 2133; DESCLIN, 613]; l'hypertrophie est généralement notée; cependant KUNDE, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON [1330, 1331] observent, chez la Chienne, l'atrophie du lobe antérieur. L'hypertrophie est également obtenue chez le Rat mâle [WOLFE et PHELPS, 2424; KORENCHEWSKY et DENNISON, 1291]; HALPERN et D'AMOUR, 986]; l'hydrate de folliculine exerce la même action que la folliculine [LEIBY, 1413].

Les modifications histologiques sont importantes. Déjà, après huit jours de traitement (1.000 U. R. par jour), les noyaux sont pauvres en chromatine, les mitoses nombreuses; le protoplasme, abondant, pauvre en granulations; les limites cellulaires, peu nettes [BANIECKI, 130; KOSTKIEWICZ, 1296]; les granulations basophiles et acidophiles diminuent; les cellules chromophobes s'accroissent [WOLFE et PHELPS, 2424; NELSON, 1709]; KORENCHEWSKY et DENNISON [1291] n'observent pas de modifications chez le Rat mâle entier.

En réalité, les modifications observées se rapprochent plus de celles

de la castration que de celles de la gestation [BACHNER, 122]. D'autre part, il faut être très prudent dans l'interprétation des figures cytologiques décelées dans l'hypophyse; elles ne paraissent pas étroitement spécifiques. On peut obtenir l'accroissement des cellules principales par l'injection de peptone [BERBLINGER, 158], de sérum de Cheval [BANIECKI, 130], d'extrait placentaire ne contenant pas de folliculine [LEHMANN, 1411]. Ces modifications hypophysaires s'accompagnent de réactions secondaires au niveau du tractus génital : lutéinisation, disparition de cellules kératinisées dans le fluide vaginal.

Quoi qu'il en soit, ces réactions peuvent être interprétées comme traduisant une diminution de l'activité sécrétoire qui porte non seulement sur la propriété gonadotrope [HOHLWEG, 1112; MANHERT, 1554; DAHLBERG, 564; ARON, 94; MEYER, LEONARD, HISAW et MARTIN, 1633, 1634; LANE, 1361; WOLFE, 2419; KUSCHINSKY, 1340; SELYE, COLLIP et THOMPSON, 2097; CLAUBERG et BREIPOHL, 430], mais aussi sur le pouvoir thyroïdrotrope [ARON et BENOIT, 97; STARR et PATTON, 2203; ARON, 95], l'hormone lactogène, l'hormone hyperglycémiant et l'hormone somatotrope [NELSON, 1710]. Il y aurait stimulation de la sécrétion d'hormone lutéinisante [FEVOLD, HISAW et GREEP, 773; BURCH et CUNNINGHAM, 308; LANE, 1361; KRAUL, 1298, 1299]. Pour quelques auteurs, la folliculine n'exerce aucune action sur le principe somatotrope, le principe thyroïdrotrope et le principe adrénalotrope [SHUMACKER et LAMONT, 2116], ni sur le principe gonadotrope [BAUM et PINCUS, 142; SPENCER, 2192]. Par contre, BURCH et CUNNINGHAM [309] trouvent que les extraits placentaires accroissent le pouvoir gonadotrope de l'hypophyse, et HOUSSEY, GIUSTI et LASCAÑO-GONZALEZ [1124, 1125] observent que la greffe ovarienne stimule l'hypophyse même chez le mâle (développement des vésicules séminales). Les doses moyennes ou fortes de folliculine, 30 à 3.000 U. I. (benzoate de dihydrofolliculine), administrées pendant une à cinq semaines, ne modifient pas la teneur du lobe postérieur de l'hypophyse en vaso-pressine [SCHOCKAERT et LEJEUNE, 2038]. Pour SELYE, COLLIP et THOMPSON [2097], la folliculine n'exerce une action sur l'hypophyse et sur les surrénales que si l'ovaire contient des corps jaunes.

En fait, il paraît possible d'obtenir à volonté l'inhibition ou la synergie, en faisant varier les doses [SELYE, COLLIP et THOMPSON, 2097]. Des Rates reçoivent, depuis l'âge de 21 jours, 100 U. d'estrone par jour; puis, pendant 4 jours, chaque jour, 100 U. d'hormone hypophysaire; le poids des ovaires est de 30 milligrammes. Avec l'hormone antéhypophysaire seule, le poids des ovaires est de 64 milligrammes. Si l'administration d'hormone gonadotrope est faite à partir du 26^e jour, à la dose de 50 U., concurremment avec la folliculine, le poids

des ovaires est de 165 milligrammes. Les animaux dont les ovaires ont été atrophiés par l'action de la folliculine ne répondent pas à l'hormone gonadotrope, tandis que le développement des corps jaunes produits par l'hormone hypophysaire est accru par le traitement simultané ou subséquent par la folliculine.

Durant la grossesse, les modifications cytologiques de l'hypophyse sont précédées d'une augmentation considérable du taux de l'hormone lutéinisante, tant dans la circulation que dans l'urine, mais il est peu vraisemblable que cette production d'hormone soit d'origine hypophysaire, car les modifications anatomiques sont constantes dans de nombreuses espèces de Mammifères, tandis que les variations du taux de l'hormone ne se produisent que chez un petit nombre d'entre elles. Ainsi, la teneur de l'hypophyse antérieure en hormone gonadotrope, chez la Truie et la Vache, ne varie pas au cours de la gestation, malgré l'apparition des cellules de grossesse [ZONDEK, 2463]. L'inhibition de la sécrétion d'hormone de maturation durant la gestation, sous l'influence de la folliculine, ne se retrouve pas dans toutes les espèces [ZONDEK, 2474]. L'hypophyse de Jument pleine contient plus d'hormone de maturation que celle de Bœuf ou de Mouton. La teneur s'élève au cours de la grossesse en même temps que le taux de folliculine circulante augmente.

L'hypophyse, lors de chorio-épithéliome ou de séminome, ne renferme pas d'hormone de maturation ; cependant, le développement de ces formations ne s'accompagne pas d'un accroissement du taux de la folliculine. L'urine de l'Étalon renferme beaucoup de folliculine, plus que celle de la Jument gravide ; cependant, son hypophyse contient de l'hormone gonadotrope.

4. Sens de l'action de la folliculine sur la fonction endocrine de l'hypophyse. -- C'est pendant le diœstrus que le pouvoir ovaro-stimulant de l'hypophyse du Cobaye, étudié par implantation, est maximum ; il est très faible au moment de l'œstrus [SMITH et ENGLE, 2176]. Dans le cas de la Truie, le maximum d'activité est observé pendant le prœstrus, le minimum pendant le diœstrus [WOLFE, 2416]. On pourrait admettre que le taux du principe gonadotrope augmente dans l'hypophyse durant le diœstrus (le maximum étant atteint durant le prœstrus) et que l'hormone est mise en liberté, donc diminue dans la glande, au moment de l'œstrus, quand le taux de folliculine circulante s'élève.

Chez la Femme en gestation, dont le sang contient beaucoup de folliculine, l'hypophyse ne contient que des traces de principe gonadotrope [PHILIPP, 1840; EHRHARDT et MAYES, 681; ZONDEK, 2457, 2463].

Cette différence n'existerait pas chez la Vache [EVANS et SIMPSON, 729], mais elle existe chez la Truie [WOLFE, 2416].

Ces faits sont en accord avec l'influence favorable de l'ovariectomie sur la formation ou la mise en circulation de l'hormone gonadotrope.

D'une manière générale, la folliculine, tant chez l'impubère que chez l'adulte, inhibe la production d'hormone gonadotrope ; comme c'est l'ovule qui règle la production de folliculine, en fin de compte c'est lui qui commande la réaction hypophysaire [MANHERT, 1554].

La folliculine exerce cette action en agissant soit sur la sécrétion [MOORE et PRICE, 1663 ; LEONARD, MEYER et HISAW, 1419, 1420], soit sur la libération du principe élaboré [ENGLE, 707] ou encore en favorisant la formation de principe lutéinisant [LANE, 1361 ; MAGATH et ROSENFELD, 1546 ; DAHLBERG, 564, 566 ; ZONDEK, 2462 ; MANHERT et SIEGMUND, 1557 ; MANHERT, 1554 ; HISAW, FEVOLD, FOSTER et HELLBAUM, 1094 ; DESCLIN, 613 ; FEVOLD, HISAW et GREEP, 773].

Les expériences de parabiose entre un Rat castré et un Rat entier plaident dans le même sens. Si l'on injecte de la folliculine au sujet castré, il n'apparaît pas de réaction de maturation sexuelle chez le partenaire non castré. Lorsque la parabiose a lieu entre un mâle castré et une femelle non castrée, on observe des réactions utérines et ovariennes, même si le mâle reçoit de la folliculine. La folliculine inhibe l'hyperfonctionnement hypophysaire chez la femelle seule-ment [KALLAS, 1205].

On sait que la folliculine est capable de rajeunir les animaux séniles ; comme cette action ne dépend pas d'une action ovarienne directe, on pourrait penser qu'elle se produit par l'intermédiaire de l'antéhypophyse qu'elle stimule.

L'administration simultanée d'hormone lutéinisante et de folliculine renforce l'action lutéinisante [MAGATH et ROSENFELD, 1546] ; DAHLBERG [564, 566], ZONDEK [2462], observent au contraire une action inhibitrice. HISAW [1099] pense que, réciproquement, la progestine inhiberait la sécrétion d'hormone de maturation. Ici encore, les réponses ne sont pas univoques ; de nouvelles recherches sont nécessaires pour élucider le mécanisme de l'action de la folliculine sur l'antéhypophyse. Toutefois, on peut admettre, en conclusion, que la folliculine inhibe la sécrétion gonadotrope.

c. — ACTION DE L'HYPOPHYSE SUR L'OVAIRE
ET PLUS PARTICULIÈREMENT
SUR LA FORMATION DE FOLLICULINE

1. *Effet de l'hypophysectomie.* — L'hypophysectomie supprime rapidement toute activité ovarienne; la maturation folliculaire en particulier cesse et la formation de folliculine est rapidement tarie [SMITH, 2171, 2172, 2174] : l'hypophyse antérieure se comporte comme le moteur de l'ovaire.

2. *Effet de l'injection d'extrait antéhypophysaire gonadotrope.* — On admet actuellement que l'antéhypophyse sécrète plusieurs hormones gonadotropes exerçant une action ovarienne :

1° L'hormone de maturation folliculaire (hormone gamétocinétique, hormone gamétopoïétique, prolan A).

2° L'hormone de lutéinisation (prolan B). (Conf. entre autres : FEVOLD, HISAW et LEONARD, 774).

L'existence d'un principe déclanchant l'ovulation est encore douteuse.

L'hormone de maturation détermine le développement des follicules qui ont atteint un certain degré d'évolution et entraîne la production de folliculine ; sans hormone de maturation, pas de folliculine ; toutefois, l'action de cette hormone s'atténue progressivement comme s'il n'y avait plus de follicules réceptifs ou comme s'il se formait une antihormone ou tout au moins d'un état réfractaire [EMERY, 692].

L'hormone de lutéinisation provoque la lutéinisation précoce massive des follicules, même en l'absence d'ovulation, aux dépens des cellules de la granulosa. Dans ces conditions, elle tarit la production de folliculine dans les espèces animales dont le corps jaune ne produit pas de folliculine.

Le prolan B agit ou bien en inhibant l'action de l'hormone de maturation ou bien en lutéinisant toutes les cellules qui pourraient former de la folliculine ; il se peut encore que la lutéine, ainsi formée, exerce une action inhibitrice sur la maturation folliculaire. Toutefois, l'injection d'un extrait aqueux du lobe antérieur, à action lutéinisante, n'empêche pas, chez la Rate impubère, la production de la puberté par la folliculine [BROUHA, 261].

Les extraits gonadotropes hypophysaires ou urinaires n'addition-

nent pas leur action à celle de la folliculine en ce qui concerne le développement utérin, l'additivité se manifeste seulement sur l'œstrus en ce qui concerne les extraits hypophysaires vrais [DE JONGH et KOBER, 1180].

D. — FAITS PATHOLOGIQUES

Les états qui sont rapportés à des lésions hypophysaires définies, acromégalie et gigantisme, syndrome de CUSHING, syndrome adiposogénital, s'accompagnent de troubles de la structure des organes génitaux et de leur fonctionnement qui relèvent en grande partie d'un mécanisme hormonal; l'influence sur la production de la folliculine et son élimination n'a pas encore été étudiée d'une manière systématique. FREEMAN [846] qui ne trouve pas de principe œstrogène dans l'urine d'Homme normal avant la puberté en décèle chez un garçon de 18 ans atteint de syndrome de FROELICH.

E. — L'INTERRELATION HYPOPHYSO-OVARIENNE

Il n'est pas douteux que l'agent initial du fonctionnement ovarien soit représenté, lorsque l'ovaire a atteint un certain degré de développement, par l'hormone gonadotrope hypophysaire, dont la présence est nécessaire pour qu'il y ait maturation du follicule et production de folliculine.

C'est à l'hormone gonadotrope hypophysaire qu'il faut identifier les principes hypothétiques qui, depuis tant d'années, ont été invoqués par les expérimentateurs pour expliquer le rôle régulateur de l'hypophyse sur les glandes sexuelles : ferment génératif de HEAPE (1905) ; facteur de régulation de SAND [2008 (1919)], HAMMOND et MARSHALL [997 (1923)] ; substance X de LIPSCHÜTZ [1444, 1446, 1453, 1475 (1925-1930)], etc.

La lutéinisation ovarienne peut être envisagée comme la conséquence nécessaire de la maturation folliculaire ; elle se produirait alors sans intervention hypophysaire ; elle peut aussi être considérée comme dépendant de l'action de l'hormone lutéinisante.

Dans le premier cas, il existe peut-être, au niveau de l'ovaire, un antagonisme entre la folliculine et la lutéine, comme il en existe un au niveau de l'utérus ; toutefois, le fait que les deux hormones coexistent dans le corps jaune, chez la Femme, n'est pas en faveur de cet anta-

gonisme. L'hormone de lutéinisation serait alors une production accidentelle pathologique.

Dans le second cas, il existe un antagonisme unilatéral ou réciproque entre l'hormone de lutéinisation et l'hormone de maturation au niveau de l'hypophyse. Dans ces conditions, la totalité du fonctionnement ovarien serait sous la dépendance de deux hormones hypophysaires; cette manière de voir ramène le problème du fonctionnement ovarien à celui du fonctionnement hypophysaire, elle ne fait que déplacer la question sans la résoudre.

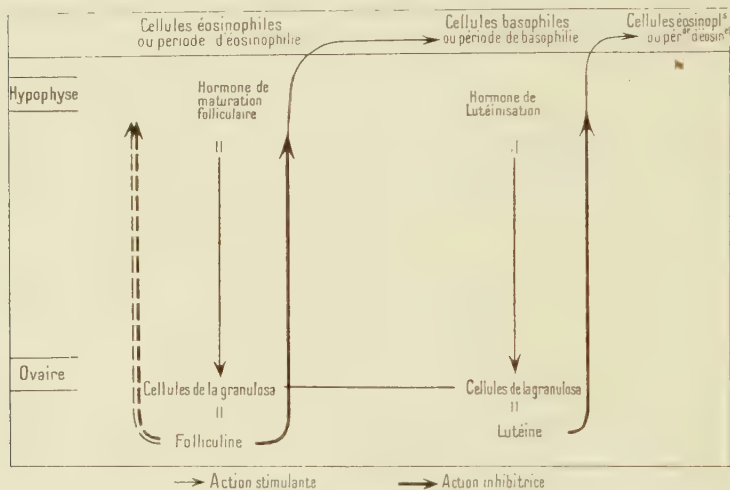


FIG. 5. — Schéma des interactions hypophyso-ovariennes.

Ces hypothèses ne font pas intervenir la réaction de l'ovaire sur l'antéhypophyse qui ne peut être négligée. Nous n'accepterons pas la manière de voir de ZONDEK [2462], d'après laquelle : « Der Vorderlappen dirigiert das Ovarium, nicht umgekehrt. » Sans doute, l'ovaire (comme le testicule) se trouve dans une situation de dépendance vis-à-vis de l'hypophyse, tandis que la réciproque n'est pas vraie. Mais l'ovariectomie exerce une action trop marquée sur l'hypophyse pour que l'on puisse affirmer que le fonctionnement normal de l'hypophyse ne dépende pas de la fonction ovarienne. C'est en somme la maturation du follicule, par la production de folliculine qui en est une des conséquences, qui détermine le cycle sécrétoire hypophysaire.

Il est vraisemblable que l'hormone de maturation provoquant la

formation ou la libération de folliculine, inhibe automatiquement la sécrétion gonadotrope au profit de l'hormone de lutéinisation ; cette dernière, par la lutéine dont elle a provoqué la formation, inhibe la sécrétion lutéinisante au profit de la sécrétion gonadotrope.

CENTRE NERVEUX SEXUEL. — L'influence de l'hypophyse sur l'ovaire est essentiellement humorale, mais la relation inverse est probablement mixte ; il existerait un centre nerveux sexuel subissant l'influence des hormones sexuelles, centre dont les réactions sont transmises à l'hypophyse par l'intermédiaire du sympathique [HOHLWEG et JUNKMAN, 1116 ; TEEL et CUSHING, 2244].

Le fait fondamental que les auteurs apportent en faveur de cette hypothèse est que l'ovaire n'exerce plus d'influence sur l'hypophyse transplantée, comme si un relai nerveux était nécessaire. En réalité, il s'agit des effets comparés de l'ovariectomie, chez un même sujet, sur l'hypophyse intacte ou sur l'hypophyse transplantée dans le rein ; ces expériences sont donc d'interprétation délicate, de même que celles dans lesquelles des hypophyses de castrats, implantées à des sujets entiers ou castrés, reprennent, dans l'un et l'autre cas, l'aspect d'hypophyses normales.

L'hypothèse d'un centre sexuel est en accord avec ce que l'on sait des rapports hypophyso-tubériens quant aux autres fonctions hormonales de l'hypophyse, SCHOELLER [2039] le place dans la région hypothalamique. C'est à l'existence de ce centre régulateur qu'il attribue l'absence de formation d'hormone de maturation durant la grossesse, chez la Femme.

II. — CORPS THYROÏDE

A. — LE CORPS THYROÏDE AU COURS DE LA VIE GÉNITALE

Le corps thyroïde s'hypertrophie à la puberté, mais cette réaction est vraisemblablement d'origine hypophysaire et l'influence ovarienne est probablement secondaire.

L'aspect histologique de la thyroïde varie avec le stade du *cycle œstral* : chez le Cobaye, la glande paraît très active durant l'œstrus [GENTILUCCI, 892 ; NAKAMURA, 1703]. La thyroïde de Lapin est hyperactive après un *coït* [NIELSON, 1736] ; cette réaction est probablement

du même ordre que l'hypertrophie thyroïdienne des jeunes mariées (1); il s'agirait ici encore d'une réaction hypophysaire. Rappelons que ANSELMINO [86] aurait extrait du suc ovarien un principe différent de la folliculine et agissant sur les glandes endocrines, en particulier sur la thyroïde. La *ménopause* s'accompagne souvent d'une hypertrophie thyroïdienne et d'une élévation de l'iodémie [DAVANZO, 588; JAHN et KESSELKAUL, 1146].

Durant la *grossesse*, la thyroïde s'hypertrophie. GUGGISBERG [958] pense qu'il y a hypersécrétion et que l'hormone est utilisée par le fœtus; dans les derniers mois de la grossesse, l'iodémie est augmentée.

La *ménopause* s'accompagne généralement d'hypertrophie thyroïdienne.

B. — ACTION DE L'OVAIRE SUR LE CORPS THYROÏDE

1. *Effets de l'ovariectomie.* — L'ovariectomie (2) provoque l'atrophie de la thyroïde [ANDERSEN et KENNEDY, 82; SAITO, 2005]; les vésicules sont hypertrophiées, la colloïde accrue, l'épithélium aplati [MATSUYAMA, 1609; LIVINGSTONE, 1479; BENAZZI, 153, 155]; la teneur de la glande en iode augmente [BOCKELMAN et SCHEINGER, 211], le taux de l'iodémie s'abaisse après la sixième semaine [FRANKE et PTASZEK, 837], mais ce phénomène est transitoire [BENAZZI, 154]. Ces effets ont été retrouvés chez les Skoptsi [TANDLER et GROSS, 2240]. Par contre, CHOUKE [417] n'observe aucun signe particulier : pas de modifications du nombre de mitoses, des dimensions des acini, de l'aspect de la colloïde, et LÆSER [1492] constate l'hyperactivité thyroïdienne.

2. *Compensation des effets de l'ovariectomie et effets des fortes doses de folliculine.* — La folliculine, administrée à répétition, donne des résultats qui ne sont pas concordants. Pour certains, elle est sans action

(1) Cette observation est fort ancienne, on la retrouve entre autres chez CATULLE (87 - 54 env. av. J.-C.) :

« Non illam nutrix orienti luce revîsens,

« Hesterno collum poterit circumdare filo. »

[CATULLE, 393.]

« Sa nourrice, en la revoyant au lever du jour, ne pourra plus entourer son cou du même fil que la veille. »

(2) La cryptorchidie, avec aspermatogénèse et développement du tissu interstitiel, entraîne des modifications thyroïdiennes : vésicules petites, régulières, dont beaucoup présentent des signes de résorption marginale et centrale, colloïde hyperchromatophile, modifications que l'on considère comme révélant l'hyperfonctionnement; l'administration de folliculine (350-370 U. S.) donne à la thyroïde l'aspect du repos fonctionnel [BRATIANO, BRATIANO et FARCKI, 250].

(Rat) [MONTPELLIER et CHIAPPONI, 1661; LEONARD, MEYER et HISAW, 1419, 1420; SPENCER, D'AMOUR et GUSTAVSON, 2192; BENAZZI, 155]; pour d'autres, elle cause une légère hypertrophie [PINCUS et WERTHESEN, 1856; ANDERSEN, 79] ou bien une hypertrophie marquée (Chienne) [KUNDE, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON, 1330] (Cobaye) [CANDELLA, 369], même après un traitement de courte durée, caractérisée par l'aplatissement de l'épithélium, l'hypertrophie de la zone interfolliculaire (Cobaye) [BISCEGLIE, 186; BIALET-LAPRIDA, 175]. Ces faits indiquent que la folliculine est capable de compenser les effets de l'ovariectomie. Il ne semble pas y avoir de spécificité sexuelle puisque, chez le Chapon, la folliculine, à faible dose, exerce sur le plumage des effets analogues à ceux de l'hyperthyroïdisme [GREENWOOD et BLYTH, 943].

L'hyperthyroïdisation compenserait dans une certaine mesure les effets de la castration sur les voies génitales [TRIFOU, 2272].

L'administration de folliculine à forte dose (50.000 U. R. pendant 5 jours par voie intra-veineuse) ou pendant de longues périodes (50 U. R. pendant 16-54 jours par voie sous-cutanée) provoque, chez la Lapine, l'apparition d'images thyroïdiennes ressemblant à celles du goitre colloïde [KARP et KOSTKIEWICZ, 1210; KOSTKIEWICZ, 1296]. Chez la Souris, 900 à 4.000 U. I. provoquent le ralentissement de l'activité fonctionnelle de la thyroïde [BENAZZI, 154] par diminution de l'action thyrotrope hypophysaire [HEYL, DE JONGH et KOOS, 1073]; KORENCHEWSKY et DENNISON [1291] n'observent pas de modifications pondérales ou histologiques chez le Rat; MORIOKA [1674] constate l'augmentation de la teneur en iode.

c. — ACTION DU CORPS THYROÏDE SUR L'OVAIRE

La thyroïdectomie donne des résultats nuls [EVANS et LONG, 725] ou peu nets [HAMMETT, 992, 994]; elle ne retarde pas la puberté [LEE, 1406]. D'autres expérimentateurs observent la dégénérescence ovarienne [KUNDE, CARLSON et PROUD, 1332; TATUM, 2242], la formation de microkystes folliculaires [HOFMEISTER, 1110], l'irrégularité du cycle œstral et l'allongement du diœstrus [LEE, 1406, 1407; WEICHERT, 2362].

L'administration de corps thyroïde à faible dose compense les effets de la thyroïdectomie et favorise la fertilité [KUNDE, CARLSON et PROUD, 1332]. Chez les sujets normaux, ce traitement ralentit l'activité sexuelle et prolonge le diœstrus [CAMPBELL, WOLFE et PHELPS, 368; HAYASCHI, 1043; ABELIN, 2; CAMERON et AIMES, 367; SUZUE et MUROHARA, 2231]; il peut même déterminer la dégénérescence ovarienne [HAYAS-

CHI, 1043; DÖDERLEIN, 641; DULZETTO, 665]. Les doses fortes (5-10 mg.) retardent l'établissement de la puberté chez le Rat [COSTA et CARLSON, 486]. La thyroxine exerce une action analogue à celle du corps thyroïde desséché [ABELIN et WIEDMER, 3; LUNDBERG, 1530]. NEUWEILER [1728] attribue les troubles observés à une action toxique sur l'ovule. L'hyperthyroïdisation ralentit la ponte chez la Poule [ZAWADOWSKI, 2443, 2444; PARHON et GOLDSTEIN, 1801].

La thyroïde diminue la sensibilité de la Rate ovariectomisée à la folliculine [REISS et PERENY, 1920; HORN, 1118; MASSAZZA, 1603].

L'implantation de substance thyroïdienne exerce une action stimulante sur les follicules ovariens du Cobaye [WATRIN et FLORENTIN, 2357].

La thyroïdectomie entraîne des modifications histologiques hypophysaires dont les plus importantes sont la diminution ou la disparition des cellules éosinophiles réputées sécrétrices d'hormone de maturation sexuelle [HOHLWEG et JUNKMANN, 1117]; ces changements ne sont pas influencés par la folliculine, mais ils le sont par la thyroxine.

D. — FAITS PATHOLOGIQUES

Le crétinisme s'accompagne d'aménorrhée. Les rapports de l'hypothyroïdisme avec la fonction ovarienne sont moins faciles à établir, car l'aménorrhée est loin d'être constante dans ce cas [TORONCZYK, 2264; MAZER et ANDRUSSIER, 1615; MAZER et GOLDSTEIN, 1616]. Nous n'insisterons pas sur le détail de ces faits : ils prouvent l'existence de rapports thyro-ovariens, mais ils n'en précisent pas la nature.

On observe parfois des ménorragies [SEHRT, 2091; MC CARRISON, 1534; BRAM, 242; LAWRENCE et ROWE, 1403] quand le myxœdème se développe avant la ménopause [GARDINER-HILL et SMITH, 874]. Inversement, l'aménorrhée, l'oligoménorrhée, se rencontrent dans le goitre exophtalmique [PARHON et GOLDSTEIN, 1800]. Il est peu probable que ces troubles relèvent directement de l'hyperthyroïdisme, car, dans l'adénome thyroïdien, les troubles menstruels sont rares. Il est peut-être permis d'interpréter cette différence en disant que l'adénome toxique est un état thyroïdien, aboutissant à des manifestations générales, tandis que le goitre exophtalmique est une maladie générale donnant lieu à des manifestations thyroïdiennes ?

E. — MÉCANISME DES RAPPORTS THYRO-OVARIENS

On a vu plus haut que la castration déterminait une augmentation du taux de la thyro-stimuline hypophysaire et que, inversement, l'administration de folliculine inhibait sinon la production de l'hormone thyrotrophe, du moins son action périphérique [ARON et BENOIT, 97]. D'autre part, les fortes doses de folliculine stimulent le fonctionnement thyroïdien; on peut donc conclure à une action directe de la folliculine sur la thyroïde.

L'action de l'ovaire sur la thyroïde serait donc en partie directe [HAMMETT, 993] et en partie indirecte, s'exerçant par l'intermédiaire de l'antéhypophyse.

III. — GLANDES PARATHYROÏDES.FOLLICULINE ET CALCÉMIE

A. — LA CALCÉMIE AU COURS DE LA VIE GÉNITALE

Les variations de la calcémie sont nulles ou peu nettes au cours du *cycle menstruel* [BOCK, 208; BOYNTON et GREISHEIMER, 240; OKEY, STEWART et GREENWOOD, 1777; WIDDOWS, 2383; MATTERS et HÜBBE, 1610; SCHEPETINSKY, 2025, etc.] ou au moment de la *menstruation* [SHERMAN, GILET et POPE, 2113; BOGERT et MC KITTRICK, 212]; BLAIR-BELL [188], cependant, observe une chute immédiatement avant la menstruation. Il en est de même chez le Rat [DIXON, 633] et chez la Vache [FREI et EMERSON, 848]. La calcémie s'abaisse durant la *grossesse* [WIDDOWS, 2384; MAZOCCHIO et MORON, 1622].

B. — INFLUENCE DE L'OVARIECTOMIE SUR LA CALCÉMIE

Elle n'est pas interprétée d'une manière univoque. La calcémie s'élève après ovariectomie, comme après la ménopause, il y a diminution de potassium et, d'une manière générale, des alcalins, par rapport aux alcalino-terreux [BLANCHETIÈRE, 192]. La calcémie ne varie pas après l'ovariectomie chez la Lapine [HOGBEN et CHARLES,

1111]; elle s'abaisse après l'ovariectomie chez la Femme [DALSACE et GUILLAUMIN, 570]. L'ovariectomie est sans action chez le Chien sur la durée de la survie à la suite de la thyro-parathyroïdectomie [PARHON, COBAN et FASTLICH, 1799].

c. — ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LA CALCÉMIE

1. *Sujets normaux.* — La folliculine exerce une action hypocalcémiante chez les sujets normaux [MIRVISH et BOSMAN, 1645, 1646, 1647 : Lapin, Homme; REISS et MARX, 1918 : Lapin; MORI et HARAMKI, 1668; NISHIMURA, 1741; RUSSO, 1995; OKAZAKI, 1776; FREI et EMERSON, 848; Vache]; elle diminue la teneur des cendres en calcium [BOKELMANN, 209], mais les extraits de testicule ou de surrénale possèdent la même action [MIRVISH et BOSMAN, 1648]. Deux notes discordantes : la folliculine élève la calcémie [SATO, 2012; SAVIANO, 2015], diminue le taux des cendres osseuses en calcium [JOSEPH, 1189] ; elle est sans action sur le Rat, qu'il soit normal ou parathyroïdectomisé et ovariectomisé [DIXON, 633], sur le Chien [MC CULLAGH et KEARNS, 1542] ou sur la Femme [MAZER, 1619]. L'explication de ces discordances pourrait être donnée par degré de purification de l'hormone et l'état du sujet. Les produits purifiés n'auraient pas d'action sur la calcémie du Rat ou de la Lapine, et les produits cristallisés (folliculine et hydrate de folliculine) seraient sans action sur la Chienne à parathyroïdes intactes [MATHIEU, 1607]. Par contre, la folliculine et l'hydrate de folliculine exerceraient une action hypocalcémiante chez les animaux en tétanie chronique [MATHIEU, 1607]; l'hydrate de folliculine serait plus actif que la folliculine [MATHIEU et BARNES, 1608].

L'administration de folliculine ne modifie ni le poids ni la structure histologique de la parathyroïde [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1291].

Les symptômes tétaniques réapparaissent durant l'œstrus chez les Chiennes parathyroïdectomisées maintenues en survie par l'administration de sels de calcium [LUCKHARDT et GOLDBERG, 1525].

2. *Sujets parathyroïdectomisés.* — La folliculine diminue la survie de la Chienne ou de la Chatte thyro-parathyroïdectomisée [PARHON et JANCOVICI, 1802].

La stimulation de l'ovaire par le principe gonadotrope de l'urine gravidique provoque, chez l'animal en insuffisance parathyroïdienne chronique, un abaissement de la calcémie, avec apparition de phéno-

mènes tétaniques. Du fait que le principe gonadotrope est inactif chez l'animal castré, on peut conclure que l'ovaire est responsable de cette action [MATHIEU, 1906]. Les périodes de rut spontané ont le même effet chez l'animal parathyroïdectomisé [DRAGSTEADT, PHILIPP et SUDAN, 1961].

D. — ACTION DE LA PARATHYROÏDE SUR LA FONCTION OVARIENNE

La parathyroïdectomie allonge légèrement le cycle œstral, moins que la thyroïdectomie [LEE, 1947].

L'administration d'extrait parathyroïdien ne modifie pas le cycle sexuel chez la Rate [NEUWEILER, 1929].

E. — NATURE DE LA RELATION OVARO-PARATHYROÏDIENNE

L'existence d'une relation ovaro-parathyroïdienne est vraisemblable; il est probable qu'elle ne s'exerce pas directement, mais par l'intermédiaire de l'antéhypophyse, la folliculine diminuant la sécrétion parathyroïdienne.

IV. — *PANCRÉAS ENDOCRINE.*

FOLLICULINE ET GLYCO-RÉGULATION

A. — GLYCO-RÉGULATION AU COURS DE LA VIE GÉNITALE

La glyco-régulation subit des variations importantes en rapport avec les phases de la vie génitale.

La glycémie, à jeun, est plus élevée pendant le premenstruum et la menstruation que pendant le postmenstruum [BLOCH et BERGEL, 1936]. La sensibilité de l'organisme normal à l'action hypoglycémiante de l'insuline varie suivant le moment du cycle menstruel: elle est minimum pendant la première moitié de l'intermenstruum; ce n'est que quinze jours après la menstruation que l'effet de l'insuline commence de nouveau à augmenter et atteint son maximum, peu de jours

avant la menstruation ou encore le premier jour des règles [RATHERY et RUDOLF, 1900; VOGT, 2322, 2323; COTTE et PALLOT, 495]. L'action de l'insuline sur le glycogène hépatique est plus intense dans le préménstruum et pendant les règles que dans le postménstruum [FRANK, 809; FELS, 756]. Ces variations de sensibilité sont en rapport avec les variations du taux du glycogène hépatique, qui ont été observées pendant le cycle œstral [BOCKELMANN et DIECKMANN, 210] ou pendant le cycle menstruel [KAUFMANN et MUEHLBOCK, 1225].

Si l'on compare cette sensibilité à la variation du taux de la folliculine sanguine, on constate que les deux courbes, celle de l'action de l'insuline et celle de la teneur du sang en folliculine, sont parallèles, et tout se passe comme si la folliculine renforçait l'action de l'insuline [VOGT, 2323; SAVIGNONI, 2017]. Aussi est-il préférable de ne pas commencer une cure d'insuline durant la seconde moitié du cycle menstruel [VOGT, 2324].

Au cours de la gestation, chez le Cobaye, les îlots de Langerhans sont plus développés que chez la femelle non gravide [FLORENTIN, PICARD et WEIS, 788]; et c'est pendant la seconde moitié de la gravidité que l'insuline possède son maximum d'action.

B. — INFLUENCE DE L'OVAIRE SUR LA FONCTION ENDO-PANCRÉATIQUE

1. *Effets de l'ovariectomie.* — L'ovariectomie détermine des altérations des îlots de LANGERHANS et des troubles de la glyco-régulation; pour les uns, élévation de la glycémie et diminution de l'utilisation des hydrates de carbone [ABEL, 1]; pour les autres, abaissement de la glycémie [COLLAZO et BONILLA-MARTI, 445, 446], diminution de la résistance à l'insuline [MYERS, 1698].

2. *Action de la folliculine sur la glycémie.* — L'expérimentation ne donne pas une réponse univoque chez le sujet normal. Certains attribuent à la folliculine une action hyperglycémiante [KAUFMANN, 1224, 1228; FONSECA et TRINCAO, 795; JOSEPH, 1189; RATHERY, KOURILSKY et GIBERT, 1895; BRUNELLI, 294; KYLIN, 1342; SATO, 2012; RAAB, 1889; COLLAZO et BONILLA-MARTI, 445, 446]; ces derniers observent surtout une forte élévation de la lactacidémie, 97 p. 100 contre une hyperglycémie de 30 p. 100. A la dose de 100 U. S., la folliculine diminue de 60 p. 100 le taux du glycogène hépatique chez le Rat jeune. L'action hyperglycémiante ne se produirait plus chez le Lapin après thyroïdectomie

[AMILIBIA, MENDIZÁBAL et BOTELLA-LLUSIA, 68, 69; BOTELLA-LLUSIA, DE AMILIBIA et MENDIZÁBAL, 225].

D'autres expérimentateurs reconnaissent à la folliculine, chez le sujet normal, une action hypoglycémiant [SENDRAIL et RIEUNAU, 2100; CSEPAI, 551; VOGT, 2323; KYLIN, 1342; FELLNER, 744; ESTES et BURGE, 715; STOLPER, 2222; CRISTOFOLETTI, 549; LEHWIRTH, 1412]. RECORDIER [1907] a régulièrement obtenu cette action chez la Femme.

Les résultats ne sont pas non plus concordants chez les sujets ayant subi un traitement préalable. Ainsi, SENDRAIL et RIEUNAU [2100], DICKENS, DODDS et WRIGHT [616] observent, chez la Souris et le Lapin, une augmentation de la résistance à l'insuline quand les animaux ont déjà reçu une injection de folliculine. Chez la Chienne normale, RATHERY [1897] observe que la folliculine freine l'action de l'insuline; chez la Chienne ovariectomisée, les résultats sont variables [RATHERY, 1898]. La folliculine détermine généralement, chez la Chienne normale, une augmentation de l'intensité de l'hyperglycémie provoquée; chez la Chienne castrée, elle provoque, au contraire, une hypoglycémie tardive, plus accentuée que chez la Chienne normale [RATHERY, 1896].

Pour ELEK [684], elle accroît la sensibilité du Lapin à l'insuline. VOGT [2322] reconnaît à la folliculine, comme au sérum de Femme enceinte, une action activante sur l'insuline.

3. La folliculine dans le diabète spontané et expérimental. — La folliculine exerce une action favorable sur l'évolution du diabète expérimental et du diabète spontané. Inversement, la ménopause, l'ovariectomie [ABEL, 1] influencent défavorablement le diabète sucré.

Dans le diabète expérimental, par pancréatectomie, l'injection de folliculine détermine une hypoglycémie plus importante que chez la Chienne normale [RATHERY, KOURILSKY et LAURENT, 1899], mais les réactions sont assez variables et parfois difficiles à interpréter. La folliculine améliore la glycosurie des Chiennes dépancréatées recevant une quantité insuffisante d'insuline [BARNES, REGAN et NELSON, 133]. NELSON et OVERHOLSER [1711] obtiennent aussi un effet favorable chez le Macaque.

Des résultats positifs ont également été enregistrés dans le diabète spontané [MAZER, MERANZE et ISRAËL, 1619] et parfois dans des cas résistant à l'insuline [RATHERY, 1900; MAZER, 1619; CARNOT, TERRIS et CAROLI, 376].

c. — INFLUENCE DE L'INSULINE
SUR LA FORMATION DE LA FOLLICULINE

Cette action est très diversement appréciée.

Pour certains, l'insuline n'influence, ni dans le sens d'un retard, ni dans le sens d'une accélération, l'établissement de la puberté spontanée; elle ne modifie pas non plus l'évolution ultérieure des cycles œstraux [CASTILLO et CARDINI, 390]. Elle n'influence pas l'établissement de la puberté précoce provoquée par l'implantation d'hypophyse [CASTILLO et CALATRONI, 388]; elle ne modifie pas le cycle œstral chez l'adulte [CASTILLO et CALATRONI, 387]; elle est sans action sur le cycle vaginal du Cobaye ovariectomisé [COURRIER, 510]. Ces résultats sont en accord avec le fait que l'insuline ne modifie pas la structure de l'ovaire [VOGT, 2324].

A l'opposé de ces constatations se place toute une série de résultats qui indiquent, au contraire, que l'insuline, administrée d'une manière continue, détermine des altérations histologiques profondes dans l'ovaire et en trouble le fonctionnement. L'injection d'insuline chez la Rate de 2-3 mois, à la dose de 1 unité par jour, suspend le cycle œstral; la muqueuse utérine est au repos ou atrophiée [CONSOLI, 458], l'ovaire ne contient pas de follicules mûrs, les atrésies folliculaires sont nombreuses, les follicules primordiaux présentent des signes de dégénérescence [COTTE et PALLOT, 495]; on observe parfois la formation de kystes [GOSTIMIROVIC, 933].

L'administration d'insuline chez la Rate adulte à la dose de 5 unités pendant 30 jours, détermine une lutéinisation massive, sans altération des ovocytes primaires. Cette action serait peut-être d'origine antéhypophysaire [MIGLIAVACCA, 1640]; au début du traitement, il y a allongement du cycle œstral; à ce moment, les ovaires renferment un grand nombre de follicules en voie de croissance et peu de corps jaunes; après plusieurs semaines de traitement, les cycles deviennent plus rares et peuvent même disparaître; il n'y a plus de maturation folliculaire, l'ovaire contient de nombreux corps jaunes; ces effets ne s'observent que sur l'ovaire adulte [ABEL, 1]. Cette influence lutéinisante permet d'expliquer l'action stérilisante qui a été attribuée à l'insuline chez le Lapin [WISLANSKI, 2400], même par voie orale [VOGT, 2324] et chez le Rat [GOSTIMIROVIC, 933; COTTE et PALLOT, 493; MIGLIAVACCA, 1640; CASTILLO et CALATRONI, 387].

Dans ces conditions, on comprend que l'effet hypoglycémiant de l'insuline soit influencé, chez la femelle, par le cycle ovarien, et qu'il

atteigne son maximum quand la sécrétion de folliculine est maximum (p. 125).

Les petites doses d'insuline influencent favorablement les métropathies hémorragiques, les ménorragies, y compris celles de la ménopause [VOGT, 2323, 2324; COTTE, 488; ULRICH, 2297]; elles agissent aussi sur les règles [BULTEMAN, 305; HOFMAN-BANG, 1109]. Inversement, l'insuline améliore l'aménorrhée, même chez les Femmes non diabétiques [VOGT, 2323]; elle agit aussi favorablement dans les aménorrhées mentales [HOFMAN-BANG, 1109].

D. — NATURE DES RAPPORTS OVARO-PANCRÉATIQUES

L'hypothèse d'une action directe n'est pas invraisemblable, mais elle reste actuellement sans fondement. Cette action peut être indirecte, par l'intermédiaire de l'hypophyse, qui exerce, on le sait, une action pancréatotrope d'une part, une action hyperglycémiant d'autre part. En ce qui concerne le pouvoir hypoglycémiant de la folliculine, il se manifeste probablement sans relai pancréatique, puisqu'on l'observe chez l'animal dépancréaté. Dans ce cas, il relèverait soit d'une réaction hypophysaire, soit d'une réaction surrénalienne.

V. — CAPSULES SURRÉNALES

A. — LA SURRÉNALE AU COURS DE LA VIE GÉNITALE

La glande surrénale présente des variations de structure chez le fœtus et avant la puberté. La zone la plus interne de la corticale (zone X de HOWARD) est bien développée chez le fœtus humain, elle disparaît durant les premières années de la vie; chez la Souris, par contre, elle atteint son maximum de développement avant la puberté [HOWARD-MILLER, 1127].

Il existe des rapports étroits entre l'état anatomique et fonctionnel de la surrénale et le *cycle œstral*. Le poids absolu et le poids relatif des glandes surrénales est plus élevé au cours de l'œstrus que pendant le diœstrus, à condition que le poids corporel ne varie pas. L'augmentation de poids intéresse surtout le cortex; les cellules de la zone fasciculaire et les nids cellulaires voisins de la médullaire sont hyper-

trophiés durant l'œstrus et se surchargent de lipoïdes [ANDERSEN et KENNEDY, 81; COREY et BRITTON, 477]. La zone réticulée de la corticale est plus développée pendant la croissance folliculaire chez le Rat et la Souris [DEANESLY, 604; HETT, 1072; MASUI, 1605]; chez la Rate infantile ou castrée, elle est large; elle est involuée chez le mâle et les femelles séniles ou gestantes. La sécrétion d'adrénaline varie au cours du cycle œstral; elle est maximum pendant le diœstrus [SIEGERT, 2126].

Les variations sont peu nettes lors de la *menstruation* [STOERCK et HABERER, 2221; SCHROEDER, 2064].

La *gestation* entraîne des modifications importantes dans la structure de la surrénale; on note, en particulier, un enrichissement marqué en lipoïdes [HOWARD-MILLER, 1127; KULKA, 1322].

B. — ACTION DE L'OVAIRE SUR LA SURRÉNALE

1. *Effets de l'ovariectomie.* — Cette intervention fournit des résultats discordants en raison sans doute d'un manque de définition dans les circonstances expérimentales. On peut toutefois admettre que la conséquence finale de l'ovariectomie chez l'adulte est l'atrophie de la zone corticale [ANDERSEN et KENNEDY, 82; BRAUER, 251].

2. *Influence de la folliculine sur la surrénale.* — Les résultats ne sont pas cohérents : absence d'action, même avec les fortes doses [KUNDE, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON, 1330, 1331], compensation de l'atrophie consécutive à l'ovariectomie et hypertrophie rapide [ANDERSEN, 79]; maturation de la corticale chez le jeune, rajeunissement chez le sujet sénile [NUERNBERGER, 1766; MOZZETTI, 1682]; hypertrophie portant sur la zone fasciculée et à un moindre degré sur la zone réticulée avec réduction de la zone glomérulée, accumulation de lipoïdes [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1293; ESIASCHWILL, 713]. La folliculine diminue la sensibilité du Lapin à l'adrénaline [ELEK, 684].

C. — ACTION DE LA SURRÉNALE SUR L'OVAIRE

1. *Effets de la surrénalectomie.* — Dans la plupart des espèces animales, la surrénalectomie double entraîne la mort dans les jours qui suivent l'opération; aussi ne peut-on tirer de cette intervention aucune indication utile sur les rapports surréno-ovariens. Chez le Rat, la surrénalectomie double n'entraîne pas à coup sûr la mort; la présence de surrénales accessoires, qui paraît être un caractère racial [GAUNT,

879], permet souvent la survie [FIROR et GROLLMANN, 781]; les résultats obtenus n'ont aucune signification [SCHIFFER et NICE, 2028]; on ne peut même pas parler d'insuffisance surrénalienne fruste, pas plus d'ailleurs que dans le cas de surrénalectomie unilatérale [KROC et MARTIN, 1307]. Par contre, dans les cas où la mort survient, la durée de la survie : 6-29 jours, est suffisante pour qu'il soit possible de faire quelques observations intéressantes.

Les lésions observées au niveau des ovaires à la suite de la surrénalectomie sont de nature variable: dégénérescence des cellules interstitielles [CESI-BIANCHI, 397], hypertrophie des cellules interstitielles [PENDE, d'après NOVAK, 1760; JAFFE et MARINE, 1145; MASUI, 1605], atrophie ovarienne [NOVAK, 1760; MARTIN, 1592], absence de lésions [ELLIOT, 685].

L'apparition de la puberté n'est pas modifiée [CASTILLO, 383]; il en est de même chez la Souris [ZONDEK, 2455]. Chez l'adulte, le cycle devient irrégulier; il peut être supprimé [KITAGAWA, 1255; MARTIN, 1592; GAUNT, 879; FIROR et GROLLMANN, 781; COREY et BRITTON, 476; MARTIN et KROC, 1593; WYMAN, 2437, 2438; DEANESLY, 600; KROC et MARTIN, 1307; CASTILLO, 383; MASUI, 1605; BRANDON-SCHILLER, 247]. Mais l'animal surrénalectomisé réagit à la folliculine comme l'animal normal [EMERY et SCHWABE, 693]. Il semble d'ailleurs que le degré d'hypofonctionnement ovarien soit en rapport avec le degré d'insuffisance surrénalienne [WYMAN, 2437]: toute amélioration dans l'état de l'animal entraîne la réapparition des cycles; c'est ce qui se produit non seulement à la suite de l'administration de cortine [COREY, 474; MARTIN et KROC, 1593; KROC et MARTIN, 1307], mais encore de chlorure de sodium [KUTZ, MC KEOWN et SELYE, 1341].

2. Action des hormones de la surrénale. — *a) ADRÉNALINE.* — L'adrénaline est sans action sur la puberté [ZONDEK, 2455]; son influence sur le cycle œstral est controversée: action antagoniste [KRAUL, 1298; MAVROMATI, 1613], absence d'action antagoniste [CRAINICEANU et MAVROMATI, 541; ZONDEK, 2462], réapparition de l'œstrus chez la Rate surrénalectomisée [BRANDON-SCHILLER, 247].

b) CORTINE. — Les extraits corticaux employés chez l'animal entier, porteur de ses surrénales, sont considérés comme n'ayant aucune influence sur le poids ou la structure de l'ovaire adulte [KAPLAN, 1209; HOWARD et GROLLMANN, 1126; GROLLMANN et HOWARD, 948; GAUNT et PARKINS, 880; CLEGHORN, 432]. Il en est de même de l'effet sur la maturation sexuelle [CONNOR, 457; GAUNT et PARKINS, 880; GROLLMANN et HOWARD, 948; KROC et MARTIN, 1307; ENG, 697].

Dans un petit nombre de cas, on a observé l'accélération de la maturation sexuelle [COREY et BRITTON, 475, 476, 477; MIGLIAVACCA, 1640; DEANESLY, 600; HETT, 1072; CHIDESTER, 411; HOSKINS, 1123; COREY, 473; NICE et SHIFFER, 1733]; les extraits préparés à partir de surrénales de Jument gravide auraient une action particulièrement marquée [CASIDA et HELLBAUM, 380]. Les extraits corticaux agiraient surtout sur la glande mammaire [WINTER, 2397].

L'action sur le cycle œstral est aussi appréciée diversement. Pour certains, les extraits corticaux exercent une action inhibitrice [MUELLER, 1688], mais ces résultats ne seraient obtenus qu'avec des extraits bruts [CONNOR, 457; HIROYUKI, 1083]. Le plus souvent, l'effet est nul ou très faible et l'on n'observe en tout cas pas d'arrêt du cycle [CLEGHORN, 432; MARTIN et KROC, 1593; KAPLAN, 1208; KROC et MARTIN, 1307]. On a même enregistré parfois une accentuation de la phase œstrale [COREY, 474]. L'extrait cortical est sans action sur les sujets ovariectomisés [COREY et BRITTON, 477].

D. — FAITS PATHOLOGIQUES

Dans la *maladie d'Addison*, les règles restent longtemps d'abondance normale, mais elles surviennent à intervalles irréguliers; il n'y a pas de modification sensible dans l'élimination de la folliculine urinaire [ENG, 698].

Les *adénomes cortico-surrénaux* sont une cause fréquente de précocité sexuelle. Chez l'adulte, ils causent le virilisme avec hirsutisme, atrophie utérine et mammaire, aménorrhée, hypertrophie du clitoris. On ne sait pas dans quelle mesure la production de folliculine est influencée dans ces cas.

E. — NATURE DES RAPPORTS OVARO-SURRÉNALIENS

Peut-on parler d'une relation directe ovaro-surrénalienne ? Doit-on au contraire, penser à une action indirecte par le relai hypophysaire ? [THADDEA, 2248]. En faveur de cette manière de voir, on peut rappeler que la surrénalectomie supprime l'influence de l'antéhypophyse sur l'ovaire [COREY et BRITTON, 477], et que, dans la maladie d'Addison, on observe une diminution de la teneur de l'antéhypophyse en hormone gonadotrope [WYMAN, 2437].

VI. — ÉPIPHYSE

La castration entraîne des lésions atrophiques de l'épiphyse [BLACH et HULLES, 169].

La destruction de l'épiphyse au thermocautère ne modifie pas le développement du Rat jeune et ne retarde pas l'apparition de la puberté [CASTILLO, 384]. Par contre, l'extirpation de l'épiphyse entraînerait le développement des testicules et des vésicules séminales chez le Cobaye [HORRAX, 1119].

On peut préparer, à partir de l'épiphyse, des extraits doués du pouvoir œstrogène [BROUHA et SIMONNET, 279; SILBERSTEIN et ENGEL, 2135; ENGEL, 702, 703].

Les tumeurs de la glande pinéale, qui sont le plus souvent des tératomes destructeurs de la glande, s'accompagnent de puberté précoce; on attribue cette réaction à la suppression de l'inhibition que l'épiphyse exercerait normalement sur l'ovaire [CALVET, 366].

VII. — THYMUS

Le rôle du thymus comme glande à sécrétion interne est discuté. Les extraits thymiques sont sans action sur l'œstrus [WALTER, 2343] ou le suppriment [LOEWE et VOSS, 1515].

Les effets de puberté précoce obtenus par l'administration répétée d'extraits thymiques [ROWNTREE, CLARK et HANSON, 1989] sont en faveur d'une relation humorale entre les constituants du thymus et les glandes sexuelles; l'existence d'une interréaction entre le thymus et l'ovaire ne fait pas de doute, si l'on en juge par l'involution du thymus au moment de la puberté et sa persistance ou son hypertrophie [PADOA, 1789] après la castration [WORMS et KLOTZ, 2435]; mais la thymectomie est sans influence sur l'évolution de la puberté chez le Rat [ANDERSEN, 80]. L'action de la folliculine sur le thymus est diversement interprétée : pour certains, son administration provoque l'hypertrophie du thymus [TSUNOODA, 2281]; pour d'autres, l'atrophie [KUNDE, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON, 1330]; pour d'autres, aucune modification [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1291; v. aussi CASTAGNA, 381]. L'étude des relations thymo-ovariennes exige donc de nouvelles recherches.

VIII. — RATE

L'existence de relations hormonales entre l'ovaire et la rate est discutable, d'autant plus qu'on ne peut affirmer avec sécurité que cet organe possède une sécrétion interne.

Les injections de liquide folliculaire entraînent l'augmentation du poids de la rate et l'hypertrophie des corpuscules de Malpighi [SPRITO, 2197]. MONTPELLIER et CHIAPPONI [1661], KUNDE et coll. [1330], KORENCHEWSKY et DENNISON [1291] n'observent aucune action.

WINTER [2396] n'a observé, à la suite de la splénectomie, comme à la suite de l'injection d'extrait splénique, aucun effet sur la Souris impubère, adulte, normale ou castrée, ni sur l'évolution de la puberté, ni sur celle du cycle, ni sur la fécondité. La splénectomie n'a aucune action sur le cycle œstral de la Rate adulte [CASTILLO, 384; CHIAPPONI, 410].

L'hypersplénisation déterminerait le retard de la puberté [RADO-SAVLJEVIC, KOSTIC et VLATKOVIC, 1891; RADOSSLAVLYEVITCH et KOSTICH, 1890]; il y aurait antagonisme entre la folliculine et l'hormone splénique hypothétique.

IX. — FOLLICULINE ET CORPS JAUNE

De nombreuses expériences, particulièrement probantes, démontrent qu'il existe, suivant les conditions expérimentales, un antagonisme ou une synergie entre l'action de la folliculine et celle de l'hormone du corps jaune [COURRIER, 516, 517; RAYNAUD, 1905; W. M. ALLEN, 61; LEONARD, HISAW et FEVOLD, 1418; HISAW, MEYER et FEVOLD, 1098].

La phase lutéinique de la muqueuse utérine ne peut se produire que si l'utérus a préalablement subi l'action de la folliculine. Mais l'action de cette hormone ne doit pas dépasser une certaine intensité, sinon les transformations lutéiniques ne se manifestent pas. C'est ainsi que des doses appropriées de folliculine sont capables de suspendre, chez la Lapine, une phase lutéinique utérine spontanée [COURRIER, 513; COURRIER et KEHL, 527; COURRIER et RAYNAUD, 536].

La folliculine est active du 2^e au 3^e jour de la pseudo-gestation, et

même jusqu'au 14^e jour, à la dose de 300 à 800 U. R. administrée en 8 jours. Elle détermine une congestion utérine intense, suivie de ruptures vasculaires et de dégénérescence; les cornes utérines sont épaisses et violacées, la muqueuse œdématisée et hémorragique, la lumière utérine contient un liquide sanguinolent. De larges plaques d'involution (nécrose) apparaissent dans la muqueuse et le myomètre; elles sont dues à des ruptures vasculaires. Autour des artères utérines, quelle qu'en soit la situation, on voit des manchons caractéristiques (gaines péri-vasculaires de MASQUELIN et SWAEN, cellules vésiculeuses adventitielles de MATHIAS DUVAL, cellules déciduales de MAXIMOW). Ces formations apparaissent normalement lors de la nidation de l'œuf, mais, dans ce cas, elles sont localisées au point d'implantation. L'injection de folliculine durant la phase lutéinique permet de les faire apparaître en l'absence de grossesse [COURRIER et KEHL, 526]. Toutefois, durant la gestation, et même en l'absence d'ovaire il existe dans l'organisme un mécanisme capable d'empêcher la folliculine présente dans l'organisme ou introduite artificiellement d'exercer son action sur la muqueuse vaginale [COURRIER et coll., 530, 531, 532].

Nous avons rapporté plus haut (p. 98) que l'hormone lutéinique exerçait une action inhibitrice sur la contractilité utérine. Elle ne paraît pas ajouter son action à celle de la folliculine en ce qui concerne le développement de l'utérus [MACHT et STICKELS, 1544].

L'hormone du corps jaune préviendrait les manifestations vaginales de l'œstrus et déterminerait, pour des doses convenables, un état de mucification analogue à celui de la gestation [W. M. ALLEN et MEYER, 65]. Cette manière de voir classique est sujette à contradiction; certains ne la retrouvent pas [ANGELVITZ et STARLING, 85]; pour d'autres, le principe antagoniste de l'hormone œstrogène serait différent de la lutéine et de la relaxine [PARKES et BELLERBY, 1820; HATERIUS et PFIFFNER, 1033]. Rappelons que la présence de corps jaunes dans l'ovaire n'est pas incompatible avec la production de l'œstrus vaginal [BROUHA et SIMONNET, 285].

A dose convenable, la folliculine empêche la nidation de l'œuf en prévenant les manifestations glandulaires de la phase lutéinique; administrée au cours de la gestation, elle peut provoquer l'avortement. La folliculine, qui est nécessaire pour obtenir la réaction déciduale [BROUHA et SIMONNET, 284], prévient aussi la réaction déciduale chez la Lapine [A. BROUHA, 258, 259] et chez la Rate [VOTQUENNE, 2329]; mais tandis que cette réaction est inhibée par 5 U. R. de folliculine, il faut de 500 à 700 U. R. pour empêcher l'apparition de la dentelle utérine [A. BROUHA, 260].

L'antagonisme entre l'hormone lutéinique et la folliculine a été étudié quantitativement. Voici quelques exemples des rapports d'activité qui existent entre les deux hormones.

Vagin.....	1 U. L. (1)	}	= 1/3 U. R. (2)	FREMERY, KOBER et TAUSK [853].
			= 1 »	
			< 2 »	MEYER et ALLEN [1632], COURRIER [511].
Dentelle utérine...	1 »		= 200 »	
	1,3 »		> 25 »	ALLEN [63], LEONARD, HISAW et FEVOLD [1418].
Contractilité uté- rine.....	1,6 »		= 200 »	
			< 500 »	REYNOLDS et ALLEN [1937].
	1,6 »		1.000 U. S. (3)	FREMERY [854], ROB- SON et ILLINGWORTH [1970].

De quelle manière interpréter cet antagonisme ? S'agit-il d'une véritable neutralisation chimique entre les deux hormones ? S'agit-il d'un antagonisme périphérique sur les récepteurs ou d'une action inhibitrice sur les formations sécrétrices ? S'agit-il simplement d'un accroissement de la perméabilité rénale à la folliculine ? [SMITH et SMITH, 2163, 2164]. Une réaction hypophysaire intervient-elle en outre dans ces phénomènes ?

On tend à admettre qu'il ne s'agit pas d'une action sur le corps jaune ou le follicule [COURRIER, 509; ENGELHART, 704]; il est plus vraisemblable que l'antagonisme s'exerce au niveau de l'utérus.

(1) U. L. : Unité-Lapin, environ 1 mg. d'hormone lutéinique cristallisée.

(2) U. R. : Unité-Rat.

(3) U. S. : Unité-Souris.

CHAPITRE III

ACTIONS DIVERSES

A. — ACTION SUR LES MÉTABOLISMES

1. *Métabolisme de base.* — a) VARIATIONS AU COURS DU CYCLE OVAIRIEN. — LEE [1408] observe, chez le Rat, une augmentation des combustions de 5 à 20 p. 100 durant les dix dernières heures du diœstrus et les six premières du præstrus; SZARKA [2234], une augmentation de 25 p. 100 durant le præstrus et l'œstrus; cette variation a été également constatée par KHAYYAL et SCOTT [1245, 1246], FRASER [839], elle disparaît après ovariectomie. Inversement, l'action dynamique spécifique est maxima durant le diœstrus, minima durant le præstrus [SZARKA, 2235].

Certains expérimentateurs observent, chez la Femme, une élévation du métabolisme durant la semaine précédant la menstruation et un abaissement durant la menstruation [CONKLIN, 456; SNELL, 2180; HAFKESBRING, 974; MC CLENDON, MYRICK, CONKLIN et WILSON, 1539; MC CLENDON, CONKLIN, WILDEBUSH et WILES, 1538; MUEHLBOCK, 1685]. Il existerait peut-être dans ces conditions un parallélisme entre l'accroissement de l'activité thyroïdienne et l'élévation de la folliculinémie [LEE et BUSICK, 1409; WAKEHAM, 2339]. Pour d'autres, au contraire, chez des Femmes bien portantes au point de vue général et génital, le cycle menstruel n'influence pas notablement le métabolisme de base [HEYN, 1074; BLUNT et DYE, 207; ZUNTZ, 2498; GEPHART, 894; BOIS, 213; WILTSHIRE, 2392; SANDIFORD, WHEELER et BOOTHBY, 2009; GUGGISBERG, 957, 959]. Il faut reconnaître que les variations étendues (15 p. 100), qui se font sentir d'un jour à l'autre dans le métabolisme, rendent difficile l'interprétation de différences de 5 à 10 p. 100.

b) FAITS PATHOLOGIQUES. — Les résultats sont discordants, en raison sans doute de ce que les affections gynécologiques étudiées relèvent de troubles qui ne sont pas uniquement ovariens.

Dans l'*aménorrhée*, on ne peut établir de relation entre le métabolisme et la fonction ovarienne. Les états légers et moyens d'insuffisance ovarienne ne s'accompagnent que d'un abaissement faible et inconstant du métabolisme; dans les cas très accentués (*aménorrhée primitive*), l'abaissement est léger, environ 10 p. 100 [HEYN, 1073] ou nul [ZUNTZ, 2499; GUGGISBERG, 959].

Dans la *dysménorrhée*, les résultats s'échelonnent entre l'absence de variation [GAL, RUSZNYAK et DACH, 872] et une élévation de 50 p. 100 [SCHMITT, 2034].

Dans la *métropathie hémorragique*, l'élévation du métabolisme de base n'est supérieure à 10 p. 100 que dans un quart des cas.

Dans la *ménopause naturelle*, les variations sont observées dans les deux sens [EPSTEIN et LANDE, 711; WERNER, 2370].

Pour les uns, l'*ovariectomie* [LOEWY et RICHTER, 1520; CURATRULO et TARRULLI, 556; MURLIN et BAILEY, 1691; ECKSTEIN et GRAFE, 676; PTASZEK, 1886, 1887; TSABURA, 2277; AUB et TAYLOR, 117; BAILEY, 128; COLLETT, 447; ROWE et LAWRENCE, 1986], comme la *castration par les rayons X* [KRAUL et HALTER, 1301; PLAUT et TIM, 1860], détermineraient un abaissement notable du métabolisme de base, 10 à 25 p. 100. D'autres expérimentateurs n'observent, au contraire, aucune action nette ou constante [LUETHJE, 1529; BERTSCHI, 168; PLAUT et TIM, 1860; BACQ, 123; HEMMINGSEN, 1058; GUGGISBERG, 959; WERNER, 2370; ZUNTZ, 2499].

c) INFLUENCE DE LA FOLLICULINE. — Chez le sujet normal, les extraits ovariens sont considérés comme élevant le métabolisme [KUNDE, 1328, 1329, 1333; GRAFE, 937; FRASER et WIESNER, 839; LAQUEUR et DE JONGH, 1384; LAQUEUR, HART et DE JONGH, 1379; LAQUEUR, 1366; DAVID, 591; ARVAY, 99; VERZAR et ARVAY, 2307; MC CLENDON et BURR, 1536; MC CLENDON, BURR et CONKLIN, 1537; HIRSCH et BLUMENFELD, 1086; ZONDEK et BERNHARDT, 2484; JOSEPH, 1189; ITO et NOGAI, 1142; ASCHHEIM et GESENIUS, 106; LAQUEUR, 1365].

Chez les femelles ovariectomisées, mais non chez le mâle, l'administration de ces extraits ramène le métabolisme à son taux normal [LOEWY et RICHTER, 1520; LAQUEUR, 1366, 1367, 1368; ZONDEK et BERNHARDT, 2484; TSABURA, 2277; KOCHMANN, 1276, 1277; LOEWY et KAMMER, 1519; FELS, 759; SCHEMENSKY et FINK, 2023].

Pour d'autres, ils diminueraient le métabolisme de base [SHERWOOD, SAVAGE et HALL, 2114; BRUGSCH et ROTHMANN, 289; HEYN, 1074], ainsi que le métabolisme élevé par ingestion de corps thyroïde [SHERWOOD, 2114].

Pour d'autres enfin, ce traitement est sans action [BACQ, 123; BROUHA et CHEVILLARD, 266; KAUFMANN, MUELLER et STEUBER, 1227; FRAENKEL et

FELS, 803; GUGGISBERG, 959; ZUNTZ, 2497; KORENCHEWSKY, 1289; LEE et BUSICK, 1409; HIRSCH et BLUMENFELD, 1086; KOEHLER, 1283; SODA, 2186].

Toute une série de recherches tendent à montrer que le principe qui élève le métabolisme est différent de la folliculine [MUEHLBOCK et KAUFMANN, 1686; KAUFMANN, MUELLER et MUEHLBOCK, 1226]; KOCHMANN et WAGNER [1281] ont proposé de le dénommer « oobolin ».

BACQ [123] observe en effet la présence, dans certains extraits de liquide folliculaire, d'un principe alcalino-labile déterminant l'élévation du métabolisme chez la Lapine castrée. Ce principe, qui ne possède pas d'action œstrale, doit être rapproché de celui dont BROUHA et SIMONNET [282] ont montré l'existence à propos de l'action des extraits de liquide folliculaire sur la contractilité utérine (p. 98).

KHAYYAL et SCOTT [1245, 1246] constatent également que le liquide folliculaire accroît la consommation d'oxygène du muscle utérin, alors que la folliculine est sans effet, mais ASCHHEIM et GESENIUS [106] obtiennent des résultats positifs avec la folliculine.

La question se complique d'ailleurs du fait que certains extraits exercent une action sur le développement du Têtard [MUEHLBOCK et KAUFMANN, 1686; KAUFMANN, MUELLER et MUEHLBOCK, 1226; LAQUEUR, 1390], tandis que d'autres ne possèdent pas cette action [KOCHMANN et WAGNER, 1281], comme s'il existait deux principes actifs différents. C'est probablement aussi à l'emploi d'extraits impurs qu'il faut rapporter les résultats de MC CLENDON et BURR [1536].

2. Métabolisme azoté. — Folliculine et métabolisme de la créatine.

— Chez le Rat, l'urine contient de la créatine durant l'œstrus et le métœstrus; elle n'en contient pas durant le diœstrus, la castration supprime la créatinurie, l'administration de folliculine la fait réapparaître; chez les mâles, la folliculine accroît le taux de la créatinurie [KUN et PECZENIK, 1327; REMEN, 1921].

Il est difficile de saisir un rapport entre l'utilisation de la créatine administrée par voie parentérale et l'état sexuel de la Femme [MUEHLBOCK et KAUFMANN, 1687].

Les fortes doses de folliculine ne modifient pas l'élimination de la créatine [MAZER, MERANZE et ISRAËL, 1619]. La créatine, administrée par voie intra-veineuse, à la dose de 500 milligrammes, à des sujets ménopausiques ou à des enfants avant la puberté, est éliminée telle que par l'urine. Il existe d'ailleurs une créatinurie spontanée dans l'enfance, qui disparaît à la puberté. Si le sujet reçoit simultanément de la folliculine (1.200 U. S.), la créatine est éliminée sous forme de créatinine. L'hormone mâle n'aurait pas d'action chez la Femme et inversement, l'hormone femelle n'en aurait pas chez l'Homme [BÜHLER, 301,

302]. Ultérieurement, SCHITTENHELM et BÜHLER [2031] ne reconnaissent plus cette spécificité.

L'ovariectomie, chez la Lapine, accroît de 16 p. 100 la créatinine urinaire, après une assez longue période de latence; cet effet est compensé par l'administration d'extraits ovariens [SCHRIRE et ZWARENSTEIN, 2059].

Chez la Femme ovariectomisée, l'administration de folliculine (300.000 U. S. de benzoate de folliculine) ne modifie pas l'élimination de la créatine [THEISS, 2254].

3. *Métabolisme glucidique.* — Nous avons examiné, à propos des rapports entre la folliculine et l'insuline (p. 128), le rôle que cette hormone joue dans le métabolisme hydrocarboné. Une conclusion certaine ne peut être donnée : action hypoglycémiante pour les uns, hyperglycémiante pour les autres; ces résultats indiquent que le mécanisme d'action est complexe.

On sait que la teneur du foie en glycogène hépatique est plus faible chez la femelle que chez le mâle (Rat), 0,25 contre 0,50 p. 100; il est intermédiaire chez les femelles ovariectomisées [BRUNELLI, 293]. L'administration de folliculine (1 U. R. pour 140 grammes pendant 8 jours) abaisse le taux du glycogène hépatique bien qu'elle ne le ramène pas à celui de la femelle normale : la folliculine n'est donc pas seule responsable de la différence sexuelle [GULICK, SAMUELS et DEUEL, 963; MANISCALCO, 1558].

4. *Métabolisme lipidique.* — En ce qui concerne la formation des matières grasses, il faut ici encore, à notre sens, faire intervenir une réaction dépendant de l'action de la folliculine sur l'hypophyse.

Les expériences concluantes sont peu nombreuses : la folliculine exerce une action hypercétonémiante [AMILIBIA et BOTELLA-LLUSIA, 67; BOTELLA-LLUSIA, DE AMILIBIA et MENDIZÁBAL, 226]; elle inhibe la lipémie post-prandiale [KAUFMANN, 1215]; elle n'est pas responsable de la différence dans la cétonurie qui existe entre le mâle et la femelle à la suite de l'ingestion d'acide diacétique [GRUNEWALD, CULTER et DEUEL, 952].

L'influence de la folliculine sur le cholestérol sanguin est très diversement appréciée : hypercholestérolémie [REISS, 1917; NEUMARK, 1725; PARHON et ORNSTEIN, 1803, 1804; KAUFMANN, 1214; VARA-LOPEZ et THORBECK, 2303; MORI, 1668, 1669], hypocholestérolémie aux fortes doses, hypercholestérolémie aux faibles doses [ARTOM, CIOGLIA et TORE, 98], action nulle même avec les fortes doses [MAZER, MERANZE et ISRAËL, 1619].

La folliculine préviendrait l'athéromatose expérimentale provoquée par la lanoline chez la Lapine [KOIDE, 1285].

5. *Métabolisme minéral.* — Nous renvoyons le lecteur au chapitre des rapports entre la folliculine et les parathyroïdes pour ce qui concerne l'influence de cette hormone sur le métabolisme calcique (p. 123).

Signalons que des Rats, soumis à un régime rachitigène, ont une calcémie plus élevée (13,85 p. 100) et une phosphorémie plus basse (4,08 p. 100) que des Rats soumis au même régime, recevant de la folliculine (Ca : 10,44, P : 6,75); la vitamine D se comporte de même (Ca : 10,44, P : 6,90) [SAVIANO, 2016], ce qui indiquerait que la folliculine exerce une action mobilisatrice sur le calcium.

Le potassium sanguin présente un maximum durant le prémenstruum; il s'abaisse fortement pendant les règles et revient progressivement à la normale [SPIEGLER, 2194]; le rôle de la folliculine dans ces variations n'est pas élucidé.

La folliculine augmente la rétention chlorurée chez l'enfant, dans les deux sexes [TÖRÖK et NEUFELD, 2263].

B. — ACTION SUR LES APPAREILS

1. *Appareil circulatoire.* — Le liquide folliculaire de Vache ou de Jument exerce, sur le cœur isolé du Lapin, une action inotrope négative et une action chronotrope positive [SPADAFINA, 2189].

Les extraits ovariens purifiés ralentissent le rythme du cœur isolé de Grenouille et déterminent la constriction des coronaires du cœur du Chien [CRAINICEANU, 541]; il en est de même avec la folliculine sur la circulation coronaire du cœur humain [CRAINICEANU et VANESCO, 545].

Expérimentalement, le liquide folliculaire est hypertenseur, ainsi que l'extrait de parenchyme ovarien [KYLIN, 1343]; il exerce une action vaso-dilatatrice sur les vaisseaux de l'oreille du Lapin [HARAMKI, 1002]; la folliculine cristallisée, administrée par la voie veineuse, n'exerce aucune action sur la pression ou le rythme cardiaque [MELCHIONNA, 1624; FRAENKEL et FELS, 803].

Toutefois, certains expérimentateurs lui reconnaissent un effet hypotenseur [DICKENS, DODDS et WRIGHT, 616; DANIEL, CRAINICEANU et MAVROMATI, 578; LIEBHARDT, 1436, 1437]. Cette action s'exercerait par l'intermédiaire du vague [DANIEL, CRAINICEANU et MAVROMATI, 579]; elle est nulle chez l'Homme ou chez la Femme ovariectomisée; elle est surtout marquée chez la Femme adulte; dans ce cas, l'hypotension est nette : abaissement de 1,5 à 5,5 cm. portant surtout sur la maxima et durant environ 1 h. 30 [CRAINICEANU, 541; DANIEL et CRAINICEANU, 576].

L'administration prolongée de folliculine est sans action sur le poids et la structure histologique du cœur [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1291].

Coagulabilité sanguine. — Les résultats sont, en général, en faveur d'un accroissement de la coagulabilité [BABLICK, 121; DRUCKREY, 663; MAZER, MERANZE et ISRAËL, 1619; HIRST, 1088, 1089; SAVIANO, 2015; LUNDBERG, 1531] (cf. p. 337).

Formule sanguine. — La folliculine est sans action sur la formule hématologique [SIEDE, 2125] même à très fortes doses [MAZER, MERANZE et ISRAËL, 1619]. Elle exerce une légère action stimulante sur la régénération globulaire [MINOUCHI et SCHWALM, 1644] et une action excitante sur l'activité de la moelle osseuse [JOSAM, 1188]; elle diminue l'accroissement du nombre des plaquettes chez le nouveau-né [HIRST, 1089; NIGST, 1740].

pH et réserve alcaline. — Administrée par voie sous-cutanée, la folliculine est sans action nette sur le pH sanguin ou sur la réserve alcaline; par voie intra-veineuse, elle ne modifie pas le pH, mais augmente la réserve alcaline [IMPARATO, 1135; PINTUS, 1857]; les extraits placentaires ont en général une action analogue [IMPARATO, 1136].

2. *Appareil respiratoire.* — La folliculine pure, administrée par voie veineuse, est sans action sur le rythme respiratoire [MELCHIONNA, 1624].

3. *Appareil digestif.* — La folliculine accroît le tonus et diminue le nombre des contractions pendulaires péristaltiques [BADILKES et KLIMENKOVA, 127]. Elle ne modifie pas la motricité du grêle, mais diminue celle de la vésicule [LOEPER, LEMAIRE et TAUZIN, 1487].

L'administration répétée de folliculine détermine une vacuolisation du cytoplasme hépatique pouvant correspondre à une surcharge graisseuse [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1291].

4. *Sécrétions.* — La folliculine est sans action sur la sécrétion sudoripare et elle n'agit pas non plus sur la sécrétion salivaire sous-maxillaire ou sur la sécrétion pancréatique [SIMONNET, 2141]. La folliculine exerce une action inhibitrice sur la sécrétion biliaire [BALTACEANO, 129; LOEPER, LEMAIRE et TAUZIN, 1487], une action excitatrice [CATTANEO, 392; OLSKANETSKAIA, 1779]. Elle augmente, dans les deux sexes,

la teneur de la sécrétion lacrymale en chlorure de sodium [MICHAEL et VANCEA, 1639].

La folliculine en injections répétées ne modifie ni le poids, ni la structure histologique du rein [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1291].

5. Système nerveux. — Nous examinerons plus loin l'influence du système nerveux sur la formation de la folliculine; nous parlerons ici de l'influence de la folliculine sur le fonctionnement du système nerveux.

La structure des cellules du ganglion de Frankenhauser est en rapport avec l'activité ovarienne (p. 23). Il est possible qu'il s'agisse d'une action directe de l'hormone; toutefois, l'état anatomique et fonctionnel du ganglion dépendant de l'état anatomique et fonctionnel du tissu, l'action folliculaire pourrait être, dans ces conditions, au moins en partie, indirecte.

La folliculine se comporte comme un agent pharmacodynamique vagotrope; toute élévation du tonus du sympathique entraverait les effets de la folliculine [MINAMIKAWA, 1643]. La ménopause crée un état de sensibilité à l'adrénaline qui fait penser à une hypersensibilité du système nerveux sympathique [MYERS et KING, 1699; SIEGERT, 2126].

L'influence des agents pharmacodynamiques vis-à-vis de la folliculine a été étudiée: l'adrénaline exerce une action antagoniste, l'injection d'atropine ralentit le cycle vaginal œstral chez la Rate normale [MAVROMATI, 1614].

Le temps de latence du réflexe achilléen est plus long durant l'œstrus que durant le diœstrus; il est plus court chez les animaux ovariectomisés; l'administration de folliculine l'allonge [HERREN et HATERIUS, 1062, 1063]. Il est permis, dans ces conditions de penser que certains états psychiques peuvent être, en partie au moins, influencés par le taux de l'hormone circulante [WERNER, JOHNS et coll., 2373; SEVERINGHAUS, 2107].

La folliculine diminue la perméabilité méningée [PIGHINI et DEL RIO, 1853].

6. Peau et phanères. — *a) PIGMENT.* — La féminisation du Cobaye mâle provoque l'apparition d'une pigmentation du mamelon dont l'intensité est comparable à celle que l'on observe chez la femelle en gestation [LIPSCHÜTZ, 1454, 1456; LIPSCHÜTZ et MEXINO, 1463]; cette action est due à la folliculine, qu'elle soit administrée par voie parentérale ou par voie entérale [BLOCH et SCHRAFL, 195; GULDBERG, 962]. Elle ne se produit pas chez tous les sujets; les albinos, les sujets dont la zone aréolaire est décolorée, ne brunissent pas [BLOCH et SCHRAFL, 195;

LIPSCHÜTZ, 1457]. La pigmentation dépend donc de la présence de mélanophores [WATRIN, 2355]; elle se produit aux points prédestinés, même quand le développement de la mamelle n'a pas lieu.

La folliculine ne constitue pas la substance mélanogène; elle active le ferment oxydant [BLOCH et SCHRAFL, 195]; l'intensité de la dopa-réaction s'accroît en effet pendant la durée du traitement par la folliculine. Peut-être s'agit-il encore ici d'une réaction de l'antéhypophyse ou du lobe intermédiaire, donc d'une action indirecte.

Ces phénomènes donnent une explication des modifications pigmentaires [BLOCH et GULDBERG, 194] qui se produisent au cours de la grossesse; la peau de la Femme gestante contient de la folliculine, ainsi qu'on peut le démontrer par implantation à la Rate castrée.

Il ne semble pas y avoir de rapport direct entre la pigmentation due à la folliculine et celle de la maladie d'Addison. L'acide ascorbique qui influence la mélanodermie addisonienne est sans action sur celle qui est due à la folliculine [JADASSOHN et SCHAAF, 1144].

La kératinisation cutanée est ralentie chez le Cobaye femelle durant le cycle sexuel, mais la folliculine qui est sans action chez la femelle entière accélère la kératinisation chez la femelle castrée [LOEB et HAVEN, 1483].

b) SYSTÈME PILEUX. — La folliculine exerce une action régulatrice sur le développement des poils dans certaines régions, pubienne, faciale et thoracique. Elle favorise la repousse des poils chez le Rat mâle sénile [KUN et BURCHARDT, 1325, 1326].

c) PLUMAGE. — Le plumage mâle retourne au type femelle sous l'influence de la folliculine (p. 24). Il s'agit d'une action locale; on l'obtient chez le Poulet par injection intradermique d'une dose unique de 125 γ de folliculine [GREENWOOD et BLYTH, 945].

c. — INSTINCT SEXUEL

Dans les espèces animales, l'accouplement ne se produit que durant la période œstrale; chez les Mammifères, la femelle n'accepte le mâle que pendant une période relativement courte correspondant à la maturation des follicules de Graaf, et l'ovulation n'est pas nécessaire pour que cet état de réceptivité existe. Le phénomène est de constatation facile chez les petits Rongeurs : Rats ou Souris, qu'il soit

observé directement ou qu'il soit affirmé par la présence du bouchon vaginal ou encore par l'identification des spermatozoïdes dans le vagin [HEMMINGSSEN, 1057].

L'accouplement peut être obtenu chez les femelles ovariectomisées traitées par la folliculine [ALLEN, BYRON et coll., 39; HEMMINGSSEN, 1057]; les réflexes qui accompagnent l'œstrus ont été observés chez la Chatte castrée [POMPEN, 1869]; chez la Vache [HEMMINGSSEN, 1057]. KUN [1323, 1324] a pu observer le réflexe de lordose chez le Rat mâle entier ou castré après l'administration de fortes doses de folliculine.

Toutefois, la réaction vaginale œstrale peut être obtenue sans qu'il y ait accouplement [PARKES, FIELDING et BRAMBELL, 1823; HEMMINGSSEN, 1056; WIESNER et MIRSKAIA, 2389; SCHOELLER, 2046; OSLUND, 1783], même avec de fortes doses [WADE et DOISY, 2332]. Tout se passe comme si le seuil d'action était plus élevé pour la réaction d'accouplement que pour la réaction vaginale morphologique [MARRIAN et PARKES, 1586], ou encore comme si l'administration de l'hormone devait être continuée plus longtemps.

La persistance des chaleurs (nymphomanie) est considérée comme anormale dans les espèces animales domestiques à ovulation spontanée; elle est attribuée à des follicules subissant la dégénérescence kystique [COURRIER, 503; COTTE et PALLOT, 492; FREI et LUTZ, 850]. Il convient toutefois, dans ce cas, de faire la part de la compression ovarienne, car il n'est pas prouvé qu'il y ait à ce moment libération d'hormone, bien que cet état comporte, chez la Rate, la kératinisation permanente du vagin.

Toute une série d'expériences montrent également que, chez la femelle, le comportement sexuel dépend en grande partie de l'action de l'hormone folliculaire [ALLEN, DOISY, FRANCIS et coll., 49; NISSEN, 1742; WARNER, 2348; ASDELL et MARSHALL, 113; KUNDE, 1329].

Chez les Primates, il n'existe le plus souvent pas de période aussi nettement individualisée; l'acceptation du mâle est possible à tout moment du cycle, mais il se produit cependant un accroissement de la libido en rapport avec la maturation folliculaire (p. 167).

Au cours de la ménopause, l'exacerbation de l'instinct sexuel qui est souvent observé peut être rapporté à la phase hyperfolliculaire.

L'ovariectomie ne fait pas nécessairement disparaître l'instinct sexuel, lorsqu'elle est pratiquée chez l'adulte. Dans les cas où il disparaît, l'administration prolongée de folliculine ne donne pas toujours de résultats positifs. Au cours d'un traitement prolongé par la folliculine pour hypertension, AYMAN [118] n'a obtenu aucune modification de l'appétit sexuel, aussi bien chez des Femmes que chez des Hommes; par contre, WERNER et COLLIER [2371, 2372] observent, chez

plusieurs Femmes ovariectomisées, mais non hystérectomisées traitées par la folliculine, un accroissement de la libido.

A la suite d'échecs du traitement de la frigidité par l'opothérapie, NORDIO [1744] admet avec raison que des facteurs hormonaux autres que ceux d'origine ovarienne ou hypophysaire peuvent être en jeu.

D. — ACTIVITÉ SPONTANÉE

On observe, chez les animaux de laboratoire, le Rat en particulier, des variations régulières de l'activité spontanée, dont l'intensité et le rythme sont facilement appréciés et enregistrés.

Chez la femelle, ces variations apparaissent à la puberté; elles sont en rapport avec le cycle œstral; elles disparaissent temporairement pendant la gestation et la lactation, et définitivement à la ménopause; l'ovariectomie les supprime chez l'adulte [WANG, 2345; SLONAKER, 2152; WANG, RICHTER et GUTTMACHER, 2346, 2347; DURRANT, 669] comme chez le jeune [RICHTER, 1942, 1943]; la castration agit dans le même sens chez le mâle [HOSKINS, 1121]. Chez la Femme, le maximum d'activité motrice a lieu après la menstruation [BILLINGS, 180].

L'implantation d'ovaire ou de testicule chez la femelle ou le mâle accroît l'activité spontanée [WANG, RICHTER et GUTTMACHER, 2347; RICHTER et WISLOCKI, 1946]; les greffes de testicule sont sans action sur les mâles castrés [HOSKINS, 1122].

L'administration d'extraits purifiés de liquide folliculaire donne parfois des résultats nuls [DURRANT, 670]; dans certains cas, on observe même une diminution d'activité [SLONAKER, 2152]; dans d'autres cas, leur emploi détermine une reprise d'activité temporaire correspondant à l'œstrus provoqué [BUGBEE et SIMOND, 299; HEMMINGSEN, 1057]. Les extraits de liquide amniotique [RICHTER et HARTMAN, 1945] exercent cette action chez le mâle ou la femelle adultes, ainsi que chez les jeunes castrés à l'âge de 1-10 jours. Comme cet extrait exerce son influence favorable sur le mâle comme sur la femelle, sans qu'il prévienne l'atrophie des voies génitales chez le mâle, on pourrait penser que le facteur en cause n'est pas la folliculine; toutefois, bien que l'extrait soit purifié, il peut contenir de la folliculine et d'autres principes actifs [RICHTER, 1944].

E. — CROISSANCE, MÉTAMORPHOSE, VÉGÉTAUX

1. **Croissance.** — Les doses faibles de folliculine n'exercent pas d'action sur la croissance du Rat; à doses élevées et répétées, 40 U. R. tous les deux jours, le ralentissement est notable [SPENCER, D'AMOUR et GUSTAVSON, 2191, 2192; SPENCER, GUSTAVSON et D'AMOUR, 2193]; le jeune Chat paraît très sensible [CHIAPPONI, 409]. VACEK [2300] observe aussi un ralentissement de la croissance chez le Poulet, sans doute par action sur l'antéhypophyse [VACEK, 2301]. LACASSAGNE [1346, 1351] n'observe qu'un faible ralentissement de poids chez des Lapins mâles ou femelles ayant reçu chaque semaine, à partir de la naissance jusqu'au sixième mois, des doses de benzoate de folliculine croissant de 1.000 à 10.000 U. I.

2. **Métamorphose.** — L'ovaire sécréterait un principe ne possédant pas les propriétés de la folliculine ou de l'iode, exerçant une action stimulante sur la métamorphose [KAUFMANN, MUELLER et MUEHLBOCK, 1226; LAQUEUR et DE JONGH, 1384; MUEHLBOCK et KAUFMANN, 1686]. Ce principe n'aurait d'ailleurs pas d'action sur le métabolisme basal du Têtard ou de la Rate castrée [KAUFMANN, MUELLER et STEUBER, 1227].

MORICARD [1670], généralisant l'action de la folliculine sur la division nucléaire, se demande si cette hormone n'intervient pas dans tous les processus de segmentation nucléaire, en particulier dans les tissus embryonnaires, dans les tissus néoplasiques, d'où le terme de proliférine qu'il a proposé pour désigner l'hormone folliculaire.

3. **Développement des plantes.** — Plusieurs expérimentateurs ont obtenu une accélération du développement et de la floraison des plantes bulbeuses (jacinthe, ail, muguet, etc.), quand l'eau renfermait de petites quantités de folliculine [SCHOELLER et GOEBEL, 2050, 2051, 2052; GOEBEL, 921; JANOT, 1150; GAD-ANDRESEN et JARLOW, 871]. Cette action n'a pas été confirmée par VIRTANEN [2321] sur la jacinthe et le pois. SCHARRE et SCHROPP [2021], WASICKY [2351], LEMMERMANN et BEHRENS [1415], HARDER et STOERMER [1007, 1008, 1009] ont également obtenu des résultats négatifs ou peu probants; COTTE, MANCEAU et MAYER [491] observent même le ralentissement de la croissance du cresson alénois (*Lepidium sativum*). EULER et ZONDEK [718], SCHOELLER et GOEBEL [2053] constatent que la folliculine disparaît de la solution, mais qu'elle ne se fixe pas dans la plante et que ce sont les racines qui la détruisent : 1 gramme de cône terminal détruit envi-

ron 10 γ d'hormone en 24 heures, à 37°. La levure de bière n'est pas capable de réaliser cette destruction.

Ces divergences de résultats sont peut-être attribuables à ce que les conditions optima de culture ne sont pas réalisées. CHOUARD [415, 416], en effet, n'obtient une floraison plus précoce et plus abondante de la Reine-Marguerite que si la quantité d'engrais fournie à la plante est considérable. Ces résultats posent la question des rapports entre la folliculine et l'auxine, qui provoque le développement du coléoptile des Graminées et que l'on trouve dans l'urine des Mammifères. Toutefois, la folliculine cristallisée ne possède pas les propriétés pharmacodynamiques de l'auxine.

HRUSZEK [1128] obtient par la folliculine le ralentissement et même l'arrêt du développement de la levure, des moisissures banales et champignons parasites, tels que *Microsporon Audouini*.

F. — ACTIONS DIVERSES

1. **Lipase.** — Les préparations impures de liquide folliculaire activent la lipase; la folliculine pure est sans action [KAUFMANN, 1224]; elle est active selon BAUER et FEIL [140], à la dose de 500 U. S., chez le Lapin.

2. **Choc anaphylactique.** — La folliculine permet de désensibiliser le Cobaye au choc anaphylactique; cette désensibilisation est de courte durée; elle nécessite l'emploi de doses élevées, 250-500 U. I. et n'est obtenue que chez la femelle [GERNEZ et GERNEZ, 898].

3. **Toxine tétanique.** — La folliculine neutraliserait la toxine tétanique [IMMAMURA, 1134] et la toxine diphtérique [GRAINICEANU et COPELMANN, 542].

4. **Syphilis expérimentale.** — Le cycle œstral, provoqué par l'administration de folliculine chez des Souris blanches préalablement syphilitisées, n'influence pas l'infection tréponémique utéro-ovarienne [LEVADITI, SCHOEN, MAURIN et VAISMAN, 1427].

CHAPITRE IV

RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION ET MODE D'ACTION DE LA FOLLICULINE

A. — FACTEURS RÉGULATEURS

D'une manière schématique, ces facteurs sont représentés par le système nerveux et le système endocrinien.

1. **Système nerveux.** — On ne sait rien du rôle du système nerveux dans la formation de la folliculine; l'ovaire contient un riche appareil nerveux, dont l'intervention ne peut pas être *a priori* considérée comme indifférente, même si elle n'est pas nécessaire.

Le fait que l'ovaire est capable de jouer son rôle d'organe à sécrétion interne dans des conditions de transplantation telles que, de toute évidence, aucune connexion nerveuse entre l'organisme et la greffe n'a pu se rétablir, implique évidemment que cette fonction peut s'exercer d'une manière autonome; mais cette constatation ne signifie pas que lorsque ces connexions existent, elles ne jouent pas un rôle au moins régulateur. Une telle manière de voir n'est pas seulement vraisemblable *a priori*: elle est nécessaire pour comprendre la différence de comportement de l'ovaire en place et de l'ovaire transplanté dans la chambre antérieure de l'œil [PODLESCHKA et DWORZACK, 1863].

2. **Système endocrinien.** — Nous avons examiné plus haut les relations entre l'ovaire et les glandes endocrines; il n'est pas douteux, de l'ensemble de ces constatations, que l'hypophyse antérieure joue le rôle principal dans la régulation de la formation de la folliculine.

La folliculine cristallisée ne donne pas lieu à la production d'anti-hormone [AMOUR, DUMONT et GUSTAVSON, 74; SELYE et coll., 2099].

B. — MODE D'ACTION

La folliculine exerce son action sur le tractus génital indépendamment des centres nerveux supérieurs, médullaires ou ganglionnaires.

La sympathectomie abdominale ne modifie pas le cycle œstral [SWEET et THORP, 2232; HARREN et HATERIUS, 1012], elle n'entrave pas l'obtention des réactions vaginales chez la Rate [BROUHA et BACQ, 265; BACQ et BROUHA, 124, 125; BACQ, BROUHA et HINGLAIS, 126]. ZUCKERMAN [2494] obtient, chez la Guenon castrée, la congestion du tégument sexuel après ablation des chaînes sympathiques lombaires et section bilatérale de toutes les racines au-dessous de la 6^e lombaire, mais il n'y a plus comme chez l'animal normal, de rapport entre le temps de latence du réflexe achilléen et l'œstrus [HARREN et HATERIUS, 1012].

Les réactions vaginales et utérines ont été étudiées sur des animaux en parabiose; les résultats, cependant, sont variables, probablement du fait de l'inconstance des conditions dans lesquelles se réalisent les relations humorales entre les deux sujets [MANHERT, 1555; MARTINS, 1599].

Les expériences dans lesquelles on a réalisé le déplacement des récepteurs : autotransplantation de la trompe utérine de Lapine sous la peau de la face dorsale de l'oreille [GUERRERO, 956], même après extirpation du ganglion cervical supérieur [BUCHHEIM et ZALESKI, 297]; utérus greffé sous la peau [BOUIN et COURRIER, 232, 233], dans la chambre antérieure de l'œil [MARKEE, 1565; ALLEN et BAUER, 38; SCHOCHE et SIDNEY, 2036; POLL, 1866]; autogreffe de vagin [ROSENTHAL, 1982; RAYNAUD, 1904]; greffe de vagin sur mâle castré [MARTINS, 1598], témoignent également de la non-nécessité des connexions nerveuses; ces expériences ne prouvent évidemment pas que le système nerveux n'intervienne pas dans la régulation de l'action des hormones sur le tractus génital. Il faut, en outre, tenir compte de la présence de ganglions intraorganiques, de cellules nerveuses disséminées dans les tissus, qui peuvent jouer le rôle d'intermédiaire dans l'action hormonale.

L'action de la folliculine ne nécessite pas la présence du relai hypophysaire; elle s'exerce en effet chez l'animal (Rat) hypophysectomisé [FREUD, 856], hypophysectomisé et ovariectomisé [ASDELL et SEIDENSTEIN, 114].

D'une manière générale, la sensibilité des voies génitales croît des trompes à l'utérus et au vagin [ZONDEK et ASCHHEIM, 2480; COURRIER,

505 ; STEINACH, 2207 ; LAQUEUR, 1375 ; SLONAKER, 2153 ; LOEB, 1482 ; BROUHA et SIMONNET, 280 ; SCHOELLER, 2046] : ainsi, la quantité de folliculine capable de déterminer l'œstrus utérin chez la Souris est 200 fois plus grande que celle qui détermine la kératinisation vaginale [MARRIAN et PARKES, 1586]. Cette variation de sensibilité met en évidence l'importance de l'état de réceptivité du tissu dans l'interprétation de l'action des hormones.

L'action de la folliculine sur le tractus génital est relativement lente, elle exige un temps de latence de plusieurs heures, qui oppose l'hormone folliculaire à l'adrénaline, aux hormones post-hypophysaires.

Le mode d'action de la folliculine sur les tissus du tractus génital est inconnu. S'agit-il d'une action directe sur certaines cellules, s'agit-il d'une action régulatrice sur les apports du sang ?

Un processus vasculaire est très vraisemblable si l'on se rappelle que l'effet le plus précoce de la folliculine sur le tractus génital est une congestion intense (p. 96). Non seulement l'examen des organes *in situ* décèle cette congestion [POMPEN, 1870], mais, fait important, elle s'observe très nettement sur les fragments de muqueuse utérine transplantés dans la chambre antérieure de l'œil [MARKEE, 1564, 1565, 1566]. L'effet se produit chez le Lapin ovariectomisé, 30 minutes après l'injection de folliculine, et il est proportionnel à la quantité d'hormone injectée. La congestion du tégument sexuel du Singe relève probablement [COLLINGS, 448] d'un mécanisme analogue à celui qui est en jeu dans la turgescence de la crête chez les Oiseaux, sous l'influence de l'hormone mâle : formation d'une sécrétion mucoïde intercellulaire dans le tissu conjonctif [HARDESTY, 1010] ou simplement de l'œdème du tissu conjonctif sous-cutané [PARKES et ZUCKERMAN, 1825]. Il convient de remarquer que la congestion de la crête s'observe aussi chez la Poule durant la période de ponte.

DEUXIÈME SECTION

LA FOLLICULINE AU COURS DE LA VIE GÉNITALE DE LA FEMME

CHAPITRE PREMIER

PÉRIODE INFANTILE ET PUBERTÉ

Les effets de la folliculine provoqués expérimentalement sur le tractus génital de la femelle impubère expliquent-ils l'évolution observée chez l'enfant jusqu'à la puberté ?

Les preuves directes, c'est-à-dire celles que fournit l'observation des effets de l'administration de folliculine chez l'enfant, sont exceptionnelles; celles qui sont obtenues dans les espèces animales sont sujettes à caution, d'autant plus qu'il s'agit d'espèces éloignées de l'espèce humaine. Des preuves indirectes, dont la confrontation peut entraîner la conviction, sont fournies par des faits d'ordre pathologique : cas de puberté précoce ou tardive; nous les examinerons plus loin; ou encore par la constatation de corrélations constantes entre le taux de la folliculine trouvée dans l'organisme et l'évolution de la puberté.

1. *La crise génitale du nouveau-né.* — Durant la vie fœtale et la période infantile, prépubérale, l'ovaire peut être considéré comme étant au repos, par comparaison avec son état postpubéral, mais cet état de quiescence est relatif. Si, dans l'espèce humaine, à la naissance, l'ovaire ne contient qu'exceptionnellement un follicule mûr, il est volumineux et renferme généralement des follicules en voie de maturation qui subissent l'atrésie [HARTMAN, 1028]; cette observation s'accorde avec la constatation du développement considérable de l'ovaire, et, dans une certaine mesure, du testicule, durant la vie intra-utérine chez le fœtus de Jument [BRILL, 254].

Dans le même ordre d'idées, on peut rappeler que les mamelles du fœtus mâle ou femelle se développent pendant les derniers mois de la vie intra-utérine et sont bien différenciées à la naissance : les canaux excréteurs sont formés, les acini sont bordés par un épithélium mal colorable, le tissu conjonctif est riche en vaisseaux, en leucocytes et en cellules géantes [HALBAN, 979, 980]. On peut même, parfois, observer la production de lait (lait de sorcière). HAMMOND [996] signale une ébauche de développement mammaire à la naissance chez le fœtus femelle dans l'espèce bovine.

L'utérus du fœtus femelle subit également à la naissance une poussée passagère d'hyperémie et de croissance [NEUMANN, 1715], phénomène que BAYER [144] attribue à l'action de l'ovaire maternel.

Cette poussée de développement aboutit parfois à une véritable puberté en miniature (crise génitale du nouveau-né), avec congestion ovarienne, s'extériorisant par un écoulement sanguin rappelant les règles, et congestion mammaire. La muqueuse utérine est hypertrophiée, la lumière utérine contient du sang; toutefois, l'endomètre ne présente pas exactement les caractères du prémenstruum [NEUMANN, 1715]. La crise génitale du nouveau-né s'observe aussi dans le sexe masculin; chez lui, elle cause une hypertrophie passagère de la prostate et des testicules et elle peut se manifester par une hydrocèle qui persiste deux à trois semaines.

Les cas de crise génitale vraie ne sont pas rares chez la fillette (2,59 p. 100 d'après RENOUF [1923], 30 p. 100 d'après LEQUEUX et MARIOTTON [1423]), et les manifestations atténuées en sont fréquentes [HALBAN, 979] : elles paraissent même constituer la règle. Ainsi, ZAHARESCU et NASTASE [2441, 2442] observent, du 4^e au 14^e jour, une desquamation vaginale de cellules épithéliales ovalaires ou polyédriques à contours nets, isolées ou en placards. L'injection de folliculine provoque la congestion de la région vulvaire, l'augmentation de la desquamation épithéliale et l'hypertrophie des glandes mammaires [ZAHARESCU et NASTASE, 2441]. A la naissance, la structure histologique de l'épithélium vaginal indique que le tissu est sous l'influence de la folliculine [LEWIS, 1434].

La production expérimentale de la crise génitale du nouveau-né a donné lieu à de nombreux travaux dont les résultats ne sont pas concordants. PARKES et BELLERBY [1817] n'ont pu la déterminer chez le Cobaye; la Souris ne se prête pas à l'expérience [SCHARRER et SCHERRER, 2020], de même que la Rate [RIETSCHER, 1951]. Des résultats négatifs ont aussi été observés par ALLEN, FRANCIS et CRAIG [51], NEUMANN [1715], etc.

Cependant, d'après COURRIER, la réalisation expérimentale de ce

phénomène est relativement aisée chez le Cobaye, bien qu'il ne soit pas spontané dans cette espèce. L'administration de folliculine à la mère, dans les derniers jours de la gestation, détermine, au niveau du tractus génital du fœtus femelle, les modifications caractéristiques de la présence de folliculine : orifice vulvaire béant, congestionné, cornes volumineuses, irritables, réaction vaginale intense, sécrétion de colostrum. Dans les mêmes conditions expérimentales, on n'observe pas de réponse chez les petits mâles [COURRIER, 500, 507]. Fait intéressant, l'hormone folliculaire injectée à la mère passe dans le lait, et les petites femelles allaitées par une mère recevant de la folliculine présentent une crise génitale caractéristique. La crise génitale se produit encore aussi nettement si les petites femelles sont ovariectomisées le jour de leur naissance [COURRIER, 500, 507].

COURRIER a obtenu de fortes réactions utérines chez le fœtus, par l'injection de folliculine à la Chatte en gestation. Dans ces conditions, les glandes les plus profondes de l'utérus présentent non pas l'aspect qui caractérise la phase folliculaire, mais bien celui qui caractérise la phase lutéinique. Par contre, la folliculine injectée directement chez la Chatte nouveau-née n'exerce pas d'action utérine [COURRIER et GROS, 519]. Enfin, chez les petites Chattes de deux semaines, l'injection de folliculine donne une réponse correspondant à la phase folliculaire : le vagin est congestionné, son épithélium est élevé, il comporte une dizaine d'assises cellulaires dont les plus superficielles sont kératinisées.

Ces phénomènes suggèrent plusieurs remarques.

Le fait que le tractus génital du nouveau-né est capable de répondre à l'action des hormones sexuelles prouve que ses tissus sont récepteurs et que son état de repos pendant la période infantile tient au défaut d'influence hormonale ovarienne.

L'état de développement du nouveau-né, très inégal suivant les espèces, au moment de la naissance, peut rendre compte des divergences observées expérimentalement. Il est compréhensible que le jeune Rat, qui naît nu, sourd et aveugle, qui doit être encore allaité par sa mère pendant quinze jours au moins, soit en état de moindre réceptivité que le jeune Cobaye, qui ne tette que un ou deux jours. Cette remarque, toutefois, n'est pas valable dans le cas de l'espèce humaine, dont l'état de développement à la naissance se rapproche plus de celui du Rat que de celui du Cobaye.

Il est remarquable que, durant la crise génitale expérimentale du nouveau-né, le tractus génital de la mère reste au repos; peut-être est-ce en raison d'une inertie particulière de la muqueuse de cet organe durant la gestation ou la lactation, car, chez les mères Cobayes

traitées par de fortes doses de folliculine, la régression utérine post-gravidique ne s'effectue pas. Durant la gestation, l'organisme maternel est inondé de folliculine. Cette affirmation a été vérifiée dans la plupart des espèces, elle ne l'a pas été chez le Cobaye et elle ne paraît pas exacte chez les Carnivores. Pour quelle raison l'hormone maternelle n'agit-elle pas sur le tractus génital du fœtus, tandis que celle qui est injectée agit ? La réaction obtenue tient-elle à la quantité d'hormone administrée en surplus du taux présent, ou bien le placenta est-il perméable à la folliculine exogène, tandis qu'il ne l'est pas à la folliculine endogène ?

Quoi qu'il en soit, la crise génitale du nouveau-né femelle peut être attribuée à l'action de la folliculine sur le jeune organisme [NEUMANN et PETER, 1723; BRÜHL, 290]. Mais on doit se demander d'où vient cette folliculine.

On trouve effectivement de la folliculine en quantité notable dans l'urine des nouveau-nés mâles ou femelles. Le taux diminue assez rapidement; ainsi, chez le Poulain, le taux de la folliculine urinaire s'abaisse très rapidement dès le deuxième jour de la naissance [CATCHPOLE et COLE, 391], et, dès la deuxième semaine de la vie, on n'en trouve plus que de très faibles quantités [FELS, 756; LOEWE et VOSS, 1513; SMITH, 2162; SIEGERT et SCHMIDT-NEUMANN, 2131; NEUMANN, 1715, 1718; NEUMANN et PETER, 1722, 1723; PHILIPP, 1839; BRÜHL, 290; WINTER, 2395]. L'influence maternelle est donc certaine, mais on peut se demander si elle est directe, c'est-à-dire si la folliculine trouvée est toujours d'origine maternelle et traverse le placenta, ou bien si elle est, du moins en partie, indirecte, c'est-à-dire due à l'action des hormones gonadotropes de la mère sur l'ovaire fœtal.

Les deux actions sont possibles. La seconde est utile pour expliquer facilement la crise génitale chez les petits garçons, à moins d'attribuer également à la folliculine les effets observés chez eux. C'est pourquoi nous avons proposé l'hypothèse [BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET, 269] d'une action antéhypophysaire déclanchant la réaction génitale dans l'un et l'autre sexe par action sur l'ovaire ou sur le testicule. De fait, l'injection d'hormone antéhypophysaire chez des femelles pleines détermine une crise génitale, mais son action sur les petits mâles n'a pas été recherchée.

2. Période infantile et prépubérale. — La crise génitale mise à part, le tractus génito-mammaire reste au repos pendant toute la période infantile au profit du développement du soma. Toutefois, durant cette période, l'ovaire n'est pas inactif : un grand nombre de follicules primordiaux s'atrophient, d'autres subissent une maturation telle qu'ils

peuvent atteindre la taille d'un follicule mûr, sans toutefois aboutir à la ponte ovulaire; ils dégèrent et finissent par constituer, dans certaines espèces, la glande de la puberté [LIPSCHÜTZ, 1442]. C'est sans doute à cette formation qu'est due l'évolution sexuelle du soma, qui diffère chez le garçonnet et chez la fillette avant la puberté. Mais les conditions qui régissent le développement de l'ovaire sont pour une large part extra-ovariennes si on en juge par les expériences de CASTILLO [385].

Pendant l'enfance, l'organisme fabrique de la folliculine et les quantités d'hormone éliminées par l'urine sont indépendantes du sexe et parfois assez importantes : 2 U. S. par litre chez une fillette de 4 ans ; 4 U. S. chez une fillette de 9 ans [FRANK, 830] ; 5 U. S. par litre, 4 par jour, chez une fillette de 9 ans [ZONDEK et EULER, 2485] ; 100 U. S. par litre chez une fillette de 2 ans 1/2 ; 130 U. S. chez une fillette de 3 ans 1/2 ; 200 U. S. chez une fillette de 10 ans, 150 U. S. à 11 ans, 260 U. S. à 14 ans [GLIMM et WADEHN, 916]. On trouve des chiffres voisins chez le jeune garçon : 12 U. S. par litre, 20 par jour, chez un garçon de 6 ans 1/2 [ZONDEK et EULER, 2485] ; 150 U. S. par litre chez un garçon de 6 ans ; 250 chez un garçon de 15 ans.

D'après ce que l'on sait de la présence de la folliculine dans les substances alimentaires, on peut se demander si une partie de la folliculine ainsi éliminée n'est pas d'origine exogène ; mais l'atrésie folliculaire peut s'accompagner de formation de folliculine, de sorte qu'une origine ovarienne reste possible. Le problème de l'origine de la folliculine chez le garçonnet reste obscur ; il est examiné ailleurs (pp. 68 et 201).

3. **Puberté.** — a) DÉFINITION DE LA PUBERTÉ. — La puberté est l'époque de la vie caractérisée par le développement rapide et l'aptitude à l'exercice de leurs fonctions qu'acquière les organes reproducteurs de l'espèce. Elle entraîne une métamorphose de tout l'habitus du corps. L'établissement des règles, qui caractérise la puberté chez la fillette, est en corrélation intime avec le développement morphologique des organes correspondants et avec celui de l'organisme dans son ensemble [DALCHÉ, 568]. On ajoute généralement que cet état est contemporain de la maturation et de l'émission du premier ovule.

Cette définition classique est incomplète et erronée. En effet, bien que l'on entende par nubilité ou maturité l'âge auquel le sujet est apte à procréer des enfants normaux, il est difficile de dissocier l'aptitude à la fécondation de l'aptitude à la génération.

D'autre part, l'affirmation que la première ovulation est contem-

poraine de la première menstruation est trop absolue: il peut y avoir ovulation sans menstruation et l'on sait aussi que des hémorragies utérines peuvent se produire en l'absence d'ovulation [HERWERDEN, 1068, 1069, 1070 ; HARTMAN, 1020] (p. 173). Toutefois, il faut reconnaître que la menstruation constitue, dans les cas normaux, un signe commode et utile dans l'appréciation de l'évolution de la puberté.

Enfin, le temps de la puberté n'est pas représenté par un court moment, une sorte de seuil ; c'est, au contraire, une période transitoire d'assez longue durée aboutissant à un état physiologique et fonctionnel nouveaux.

L'analyse des phénomènes concomitants de la puberté est difficile dans l'espèce humaine ; elle est évidemment plus aisée chez l'animal, chez lequel bon nombre de problèmes, comme par exemple ceux qui concernent l'influence du facteur génétique, peuvent être facilement abordés.

CREW [547] classe de la manière suivante les étapes de la puberté et de la maturité sexuelle chez la Souris :

- 1° développement du vagin (vascularisation, mucification) ;
- 2° kératinisation incomplète de l'épithélium vaginal ;
- 3° kératinisation sans accouplement ;
- 4° accouplement sans reproduction ;
- 5° gestation, mais mort de la mère ou avortement ;
- 6° mise-bas, mais mort de la mère ou du fœtus ;
- 7° reproduction normale.

Dans ces conditions, la maturité ou nubilité correspond à la septième phase, tandis que la puberté proprement dite est atteinte dès la quatrième et que les signes extérieurs de l'activité ovarienne sont nets dès la troisième.

b) PUBERTÉ PROPREMENT DITE. — Toutes les observations cliniques, tous les faits expérimentaux recueillis jusqu'à ce jour prouvent que la folliculine représente le facteur fondamental de l'évolution du tractus génito-mammaire au moment de la puberté.

L'ovariectomie, chez la femelle infantile, aussi bien dans les espèces animales que dans l'espèce humaine (1), prévient l'apparition de la puberté ; l'administration de folliculine permet d'obtenir l'évolution

(1) Voir, en particulier, les intéressantes observations de ROBERTS [1954] concernant des Femmes des environs de Bombay, chez lesquelles on pratique l'ovariectomie pour s'en servir comme d'eunuques ; les seins sont atrophiés, les hanches sont étroites, les fesses plates, le pubis dénudé, l'habitue extérieur est viril, ainsi que la voix ; enfin, il y a atrophie complète et comme oblitération des organes génitaux externes.

pubérale de ces sujets. Chez ceux qui possèdent leurs ovaires, l'administration de folliculine détermine la maturation précoce des voies génitales et de la glande mammaire.

Sans doute, il ne faut pas oublier que le déclenchement de l'activité ovarienne folliculaire, provocatrice de la puberté, dépend d'une excitation hormonale hypophysaire; il n'est toutefois pas nécessaire que cette action se prolonge jusqu'à l'expulsion de l'ovule pour que la production de folliculine soit capable de déterminer une réaction locale. La présence du relai ovarien ne paraît indispensable que pendant un temps très court; l'ovaire peut, en effet, être enlevé à partir de la 30^e heure qui suit le déclenchement de l'excitation hypophysaire, à un moment même où la réaction ovarienne est à peine appréciable [LIPSCHÜTZ, MENA et VINALS, 1462]. D'autre part, la réduction de la masse ovarienne chez la femelle infantile (Rat, Cobaye) n'entraîne pas d'infraction à la loi de la puberté; celle-ci se produit au moment normal, il n'y a pas de trouble du cycle œstral, contrairement à ce que l'on observe chez les femelles adultes dont la masse ovarienne a été réduite [LIPSCHÜTZ et VINALS, 1473] ou accrue [SCHULCZ, 2072].

On ne sait rien sur les variations du taux de la folliculine sanguine ou de l'élimination urinaire au moment de la puberté. Il est possible que des ébauches de cycles de plus en plus complètes se produisent à mesure que le fonctionnement ovarien se rapproche de ce qu'il sera à l'état adulte. Nous pensons plutôt que ces maturations imparfaites qui n'aboutissent pas à l'ovulation donnent lieu à une production presque continue de folliculine, dont l'action peut être comparée à celle d'injections répétées d'hormone. Cette manière de voir est en accord avec les caractères des modifications si importantes observées dans les voies génitales externes chez la fillette à la puberté, bien qu'il soit difficile de donner une preuve formelle du rôle de la folliculine. Il est cependant peu vraisemblable que la folliculine ne soit pas la cause du développement de la tunique musculaire du vagin, de l'hyperémie et de la sécrétion de la couche muqueuse, du développement des bulbes vulvaires des grandes lèvres et du mont de Vénus. Intervient-elle aussi dans le développement du clitoris? Les glandes de la vulve apparaissent dès le troisième mois de la vie intra-utérine et sont constituées au point de vue histologique dès le cinquième mois, mais ce n'est qu'à la puberté qu'elles acquièrent leur volume normal. Enfin, c'est aussi à la puberté que se développent les glandes urétrales et que les glandes sébacées des petites lèvres atteignent leur complet développement.

La folliculine est certainement en cause dans l'évolution de l'épithélium vaginal, car sa kératinisation transitoire a été obtenue chez

la fillette, au cours du traitement de la blennorrhagie par la folliculine [LEWIS, 1433; BROWN, 287; HUBERMAN et ISRAELOFF, 1130].

En ce qui concerne l'utérus, les renseignements directs font défaut. Nous verrons plus loin que l'administration de très fortes doses de folliculine peut provoquer un certain degré de développement de l'utérus hypoplasie dans les aménorrhées primitives (p. 298).

La poussée de développement que la glande mammaire subit pendant les derniers mois de la vie intra-utérine et qui aboutit d'ailleurs parfois, comme nous l'avons dit plus haut (p. 153), à une véritable sécrétion lactée, est l'ébauche du développement que la glande présente à la puberté.

Chez le nourrisson, les seins sont constitués par une plaque fibreuse, contenant quelques noyaux arrondis et des canaux galactophores, sans acini véritables. A la puberté, bien avant l'apparition de la menstruation, le mamelon commence à se développer; les éléments fibreux et les conduits galactophores s'accroissent parallèlement, mais le tissu conjonctif domine jusqu'à la première grossesse. Lors de la première menstruation, les conduits galactophores bourgeonnent, donnant naissance aux invaginations alvéolaires et aux acini, mais ceux-ci n'existent encore, à cet âge, qu'à la périphérie de la glande. Le rôle de la folliculine dans ces phénomènes découle des résultats expérimentaux exposés plus haut (p. 89).

Quelle est l'influence de l'hormone folliculaire sur l'évolution des caractères sexuels? Il n'est pas suffisant, par exemple, de constater des *modifications squelettiques* au moment de la puberté pour affirmer que la folliculine est en cause dans ce phénomène et, surtout, seule en cause. Si la sécrétion de folliculine et ces modifications coexistent, elles peuvent être indépendantes l'une de l'autre et relever de l'influence d'un facteur commun, hypophysaire par exemple. L'expérience montre qu'à la dose de 500 U. S. par kilogramme pendant six mois, la folliculine accélère l'ossification épiphysaire chez la Chienne [TAUSK et DE FREMERY, 2243].

Les modifications du *larynx*, qui se produisent à la puberté dans les deux sexes, dépendant des hormones sexuelles; elles sont relativement peu marquées chez la Femme.

L'accroissement volumétrique du *cœur* est remarquable au moment de la puberté: il atteint, à cette époque, les dimensions de l'organe adulte; les rapports de ce phénomène avec la folliculine sont inconnus.

Le *tégument* et ses annexes subissent, lors de la puberté, des modifications importantes qui dépendent vraisemblablement de l'action de la folliculine, mais cette intervention n'est pas toujours aisée à démontrer expérimentalement.

Il est possible que la *texture du tissu conjonctif sous-cutané*, sa richesse en cellules adipeuses responsables des formes arrondies de la Femme, dépende de l'action propre et directe de la folliculine. On sait que l'ovariectomie accroît, pour la diminuer ensuite, la capacité d'imbibition de la peau [NAKASHIMA, 1704].

Nous avons vu plus haut (III, 81) que la folliculine intervenait directement dans la *pigmentation cutanée*.

L'*appareil glandulaire cutané* présente, à la puberté, une évolution qui dépend directement de la folliculine, ainsi que l'expérience le démontre chez le Rat [SABRAZÈS, 1999, 2000]. C'est un fait d'observation bien établi que certaines glandes cutanées ne se développent qu'à la puberté et qu'elles présentent leur activité maximum au moment du rut, chez les animaux sauvages en particulier, à un moindre degré chez les animaux domestiques; cette corrélation est d'ailleurs plus marquée chez le mâle que chez la femelle.

Il apparaît, lors de la puberté, des *poils* aux régions axillaires et pubiennes, ceux du pubis précédant d'environ un an l'établissement de la fonction menstruelle [GODIN, 920], ceux des aisselles ne se montrant qu'après l'apparition de l'écoulement cataménial; l'évolution pubérale de la pilosité se produit dans les deux sexes, mais elle présente des différences caractéristiques: chez la Femme, il n'apparaît ni barbe, ni moustache, ni poils thoraciques, et pourtant les follicules pileux de la face sont différenciés dans les deux sexes avant la naissance. Tout se passe comme si les modifications humorales de la puberté inhibaient la croissance des poils dans des régions où leur développement constitue un signe de virilisme. S'agit-il d'une véritable action inhibitrice de la folliculine? Cela est possible, mais l'ovariectomie, la ménopause, n'entraînent pas nécessairement le développement de la totalité du système pileux. D'autres interventions hormonales, thyroïdiennes, surrénaliennes, hypophysaires par exemple, peuvent être invoquées, ainsi d'ailleurs que des différences dans la sensibilité locale des récepteurs.

On connaît les rapports étroits qui existent chez les Mammifères entre l'*odorat* et la sexualité, alors que, chez les Oiseaux, c'est le sens de la vue qui est prépondérant.

Dans l'espèce humaine, les odeurs sexuelles liées, comme chez les Mammifères, au développement des glandes, sont plus discrètes, mais plus permanentes, comme il est habituel pour un grand nombre de manifestations somatiques de la fonction génitale [VIGNES et SIMONNET, 2311].

L'odorat, peu développé jusqu'à la puberté [BROUSSAIS, 286], prend, à cette époque de la vie, une acuité plus grande. On connaît les rela-

tions physiologiques qui existent entre les organes génitaux de la Femme et la muqueuse nasale : le cinquième externe des cornets inférieurs constitue la région génitale de FLIES [787]. La cocaïnisation ou l'irritation de ces parties peut déterminer l'amélioration d'affections utérines, et l'on connaît de nombreux cas de dysménorrhée améliorés par des interventions diverses sur les cavités nasales.

La folliculine doit être considérée comme un des facteurs de la puberté, mais, de toute évidence, la puberté normale ne dépend pas uniquement de ce facteur hormonal. A lui seul il est incapable de provoquer une vraie puberté [SCHULCZ, 2071, 2072].

CHAPITRE II

ÉTAT ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE

I. — LE CYCLE ŒSTRAL ET LE CYCLE MENSTRUEL

A. — LE CYCLE ŒSTRAL CHEZ LES MAMMIFÈRES

Depuis la puberté jusqu'à la ménopause, la vie sexuelle des femelles de Mammifères est composée de périodes d'activité et de périodes de repos, groupées d'une manière plus ou moins apparente en saisons sexuelles [HEAPE, 1046]. Ces périodes d'activité et de repos sont corrélatives de phases correspondantes d'activité de l'ovaire et dépendent, ainsi que le prouvent sans exception toutes les observations et toutes les expériences réalisées à ce jour, de l'action exercée par les hormones ovariennes [Cf. MOORE, 1662].

Le cycle ovarien n'est pas rigoureusement identique dans toutes les espèces animales, et l'extrapolation des faits observés ou des résultats obtenus expérimentalement dans une espèce à une autre espèce est difficile. Toutefois, dans les espèces à ovulation spontanée, il comprend deux phases successives : la phase folliculaire et la phase lutéinique, séparées par l'ovulation; dans les espèces à ovulation provoquée, la phase lutéinique manque quand il n'y a pas ovulation.

Le processus fondamental est donc représenté par la *phase folliculaire*, qui précède l'ovulation et la phase lutéinique. L'ovulation, qu'elle soit provoquée ou spontanée, n'est possible que pour un certain degré de développement folliculaire; la lutéinisation n'est physiologique que si les processus de maturation folliculaire ont atteint un degré convenable.

Parallèlement à ce cycle ovarien, dont le rythme est fonction de l'interaction réciproque de l'ovaire et de l'hypophyse antérieure, un cycle génito-mammaire s'établit, dont les phases sont étroitement conditionnées par celles du cycle ovarien. Ce phénomène est général chez les Mammifères : l'état de l'utérus, dans les cas normaux, est un excel-

lent critérium du cycle ovarien [EVANS et SWEZY, 730, 731]; il n'y a pas d'ovulation si l'utérus est à la phase sécrétoire ou à l'état de repos [SWEZY, 2233] (1).

Mais l'évolution normale des modifications génitales exige une séquence chronologique et quantitative dans l'action des deux hormones [ALLEN, 34]: l'action de la folliculine doit précéder celle de la lutéine. La folliculine détermine en effet la phase *proliférative* (processus mitotiques) des voies génitales et amorce les processus sécrétoires; mais, à elle seule, elle est incapable d'amener l'endomètre à l'état prégravidique elle est à l'origine, dans ces conditions de l'hyperplasie glandulo-kystique (p. 225). C'est la lutéine qui provoque le développement glandulaire de l'endomètre, mais la lutéine, à elle seule, si la folliculine n'a pas, préalablement, exercé son action, reste entièrement inactive. Les deux hormones ne peuvent pas se substituer l'une à l'autre [COURRIER et MASSE, 533, 534]. D'autre part, l'intensité de l'action folliculaire doit avoir une certaine valeur en deçà ou au delà de laquelle l'effet de l'hormone lutéinique est nul ou incomplet (p. 134).

La destinée physiologique de l'ovule est d'être fécondé et d'évoluer en un embryon. L'analyse des conditions physiologiques qui permettent l'apparition d'un nouveau cycle doit donc être, de toute évidence, cherchée dans l'utérus et non pas dans l'ovaire ou dans un autre organe.

La nidation de l'ovule n'est pas nécessaire au déroulement de ces phénomènes, puisque l'existence d'une formation déciduale peut suffire à maintenir le corps jaune en activité; la cause initiale, primaire, de l'arrêt de l'activité du corps jaune et de la nouvelle poussée de maturation folliculaire, aboutissant à une nouvelle ovulation, est donc l'absence de cette formation endométriale.

Nous admettons que lorsque la nidation a lieu, il y a production continue de folliculine, d'abord par la follicule en voie de maturation, puis par le corps jaune, enfin par les villosités choriales. Dans ces conditions, l'endomètre reste constamment sous l'influence de la folliculine et le corps jaune, indispensable, au moins pendant le début de la gestation, persiste en raison de la formation d'hormone lutéinisante dans le chorion.

(1) Pour plus de détails relatifs au cycle utérin et au cycle ovarien, consulter : chez le Singe : HEAPE [1044], HERWERDEN [1069], ALLEN [27], HARTMAN [1022], CORNER [479]; WESTMANN [2375]; chez le Chat : SWEZY [2233]; chez le Chien : EVANS et COLE [723, 724]; chez le Furet : HILL et PARKES [1079]; chez l'Écureuil : DEANESLY et PARKES [605]; chez la Truie : CORNER [480]; chez le Lapin : HAMMOND et MARSHALL [998]; chez la Souris, CLAUERBERG [422]; chez la Femme : SCHROEDER [2066]. Cf. aussi ALLEN et DOISY [48], WIESSNER [2388].

Au contraire, si la nidation n'a pas lieu, le taux de l'hormone folliculaire subit une chute brusque du fait que le chorion ne se développe pas, l'hormone lutéinisante ne se forme pas, le corps jaune meurt, l'édifice ébauché dans l'utérus subit une involution préparatoire à une nouvelle phase folliculaire.

Cette involution est silencieuse dans la plupart des espèces. Chez les Primates, les phénomènes sont un peu plus compliqués, du fait que l'involution utérine s'accompagne d'un phénomène caractéristique la menstruation, qui traduit extérieurement, d'une manière bruyante, l'avortement de la préparation gravidique de l'endomètre ; mais le cycle ovarien et le cycle utérin constituent les phénomènes fondamentaux, la menstruation est surajoutée et accessoire [SWEZY, 2233].

Toutefois, ainsi que nous le verrons plus loin (p. 181), l'hémorragie utérine paraît être un phénomène concomitant de l'involution utérine ; elle peut, en effet, se produire à d'autres moments du cycle ovarien ou en l'absence de préparation prégravidique.

La folliculine joue donc un rôle fondamental dans le cycle ovarien. Ce rôle est encore plus accentué chez les Primates, chez lesquels la formation de folliculine se poursuit tout au cours du cycle, du fait que le corps jaune en sécrète (p. 61). La vie sexuelle de la femme est commandée par l'ovaire, en particulier par l'appareil folliculaire [SCHICKELÉ, 2027].

C'est pourquoi nous maintiendrons la conclusion suivante, énoncée en 1927 :

« On peut attribuer exclusivement à cette hormone (la folliculine) et aux variations de son taux dans l'organisme, tous les phénomènes morphologiques et fonctionnels qui se déroulent dans le tractus génital au cours de la vie sexuelle. C'est également à cette hormone qu'on doit rapporter les phénomènes de la régulation de la croissance chez les femelles impubères, l'apparition de la puberté et le développement des caractères sexuels secondaires. C'est à partir du moment où l'hormone cesse d'être produite en quantité suffisante dans l'organisme que l'animal entre dans la phase ménopausique. Il faut considérer la folliculine comme représentant l'hormone sexuelle femelle spécifique » [SIMONNET, 2141].

Cette manière de voir se retrouve dans l'opinion de ALLEN (1932) :

« Clearly then, although action of the supplementary luteal hormone is required for the transformation of the endometrium necessary for implantation, the primary ovarian hormone, theelin, is the only essential ovarian mechanism for both the oestrous and the menstrual cycles » [ALLEN, 34].

B. — LE CYCLE ŒSTRAL CHEZ LA FEMME

Chez les Mammifères autres que les Primates, le cycle sexuel est centré sur l'ovulation, qui s'accompagne d'ailleurs, en général, de manifestations extérieures caractéristiques (rut, chaleurs) qui permettent de la repérer.

L'existence de la menstruation chez les Primates, l'atténuation des signes propres à l'ovulation, font que chez les Primates on parle de cycle menstruel, et que c'est à l'hémorragie utérine que la plupart des manifestations physiologiques et pathologiques sont confrontées.

Nous rechercherons les corrélations qui peuvent être établies entre les diverses phases du cycle œstral et l'hormone folliculaire ; nous exposerons les arguments que l'endocrinologie apporte pour situer, l'un par rapport à l'autre, le cycle menstruel et le cycle ovarien, et nous examinerons le rôle que joue la folliculine dans la menstruation.

La folliculine au cours du cycle menstruel.

1. **Folliculine urinaire.** — *a)* ÉLIMINATION TOTALE. — FRANK [810, 812, 829] estime à 800 U. S. la quantité de folliculine éliminée par l'urine au cours d'un cycle cataménial ; KURZROK et coll. [1339], à 750 U. R. ; SIEBKE [2120], à 250-2.000 U. S. ; il donne [SIEBKE, 2123], pour l'élimination fécale et urinaire, le chiffre total de 10.000 U. S. ; REICHELT [1913] trouve une valeur encore plus élevée : 20.000 U. S. Chez des Femmes normalement réglées, BRANDWEIN [248] observe deux types d'élimination urinaire totale : l'un relativement bas : 225 U. R. ; l'autre, élevé : 450 à 900 U. R.

b) VARIATIONS DE L'ÉLIMINATION. — LOEWE et LANGE [1503], au cours de leurs premières recherches (1926), trouvent en moyenne une unité-Souris de folliculine par litre d'urine. Mais, ultérieurement, ces deux auteurs, effectuant des dosages plus rapprochés, remarquent une faible augmentation du taux d'élimination de la folliculine vers l'intermenstruum.

Chez des Femmes normalement réglées, KURZROK [1335, 1336¹] ne constate pas de variations sensibles de la folliculine urinaire au cours du cycle menstruel. Au contraire, BRANDWEIN [248] tient ce mode d'élimination pour rare puisque, d'après lui, il ne représente que 5 p. 100 des cas qu'il a étudiés.

Le type le plus fréquent (70 p. 100 des cas d'après BRANDWEIN [248]), est représenté par un maximum : 160 U. S., 50-80 U. R. [BRANDWEIN, 248; DANIEL, 577], qui s'observe du 10^e au 16^e jour [BRANDWEIN, 248], du 14^e au 16^e jour [SIEBKE, 2120], du 17^e au 18^e jour [SIEBKE, 2122]. Dans ces cas, on observe un minimum (10 U. S. et moins) peu après et peu avant les règles [SIEBKE, 2120], ou avant les règles [BRANDWEIN, 248; PAZOUREK, 1829]. L'autre mode, dans lequel on observe deux ou plusieurs maxima, représente en somme une tendance progressive vers l'élimination continue de folliculine, qui caractérise certains états pathologiques (métrorragies) (p. 271).

BRANDWEIN [248] classe ces cas en deux groupes principaux :

1^o Il existe, au cours du cycle, deux maxima (15 p. 100 des cas) : l'un entre le 6^e et le 16^e jour : 40-50 U. R.; l'autre entre le 23^e et le



FIG. 6. — Excrétion urinaire de folliculine par périodes de trois jours (unités-Souris) (type à un maximum). [D'après SIEBKE.]
M, menstruation.

27^e jour : 60-80 U. R.; ces maxima sont sensiblement égaux ou inégaux, le minimum intermédiaire est de 5 U. R. ou moins. FRANK [810, 812, 830], SIEBKE [2120], observent deux maxima : l'un vers le milieu du cycle (12^e-15^e jour), l'autre moins accentué, 1-2 jours avant la menstruation. GUSTAVSON et GREEN [965], sur un même sujet observé pendant environ 9 mois, trouvent deux maxima : le 9^e-19^e jour et le 21^e-24^e jour.

2^o Il existe, au cours du cycle, trois poussées d'élimination (10 p. 100 des cas) : la première vers le 8^e jour, la deuxième vers le 16^e jour, la troisième vers le 21^e jour [BRANDWEIN, 248; SIEBKE, 2121].

Dans quelques cas, enfin, on observe un accroissement de l'élimination de folliculine urinaire au cours même de la menstruation [SIEBKE, 2120; BRANDWEIN, 248; PAZOUREK, 1829, 1830].

2. *Le cycle de la folliculinémie.* — FRANK [809, 812, 817, 818, 820, 822, 830] constate que, pendant les deux premières semaines du cycle,

le taux de la folliculine sanguine est trop faible pour que l'extrait de 40 centimètres cubes de sang donne une réaction œstrale positive. C'est seulement sept jours environ avant les règles qu'il trouve de 25 à 50 U. S.; le taux s'abaisse d'ailleurs immédiatement avant la menstruation.

ARCIERI [92], observe que le taux de la folliculine sanguine, chez les Femmes régulièrement réglées, s'élève du 11^e au 15^e jour qui suit la fin des règles et atteint son maximum la veille de celles-ci; il s'abaisse avec leur établissement et atteint son minimum le 6^e-7^e jour après leur début.

MAZER et GOLDSTEIN [1616], dans 68 cas, ont trouvé, au cours de la dernière semaine du cycle menstruel, chez des Femmes normales, une réponse positive dans 85 p. 100 des essais, une réponse limite dans 9 p. 100, une réponse négative dans 6 p. 100. Inversement, durant les trois premières semaines, ils ont obtenu une réponse positive dans 3 cas sur 18 (16 p. 100); MAZER et ANDRUSSIER [1615] observent des faits analogues.

D'après SIEBKE [2119], HIRSCH [1084], la folliculine devient décelable dans le sang (25 unités) à partir du 12^e jour du cycle; le maximum (100-200 U. S.) étant atteint le 26^e jour. WILDEBUSH et MC CLENDON [2390] dosent 120 U. S. dans 20 centimètres cubes de sang du 18^e au 24^e jour du cycle, mais FRANK et GOLDBERGER [824] ne peuvent confirmer ces résultats extrêmement élevés.

FLUHMANN [792], par sa technique de la recherche de la mucification, observe le maximum un peu plus tôt; il constate un second maximum un peu avant la menstruation; il attribue cette élévation, avec FRANK et GOLDBERGER [822], à la libération de la folliculine contenue dans l'endomètre.

FRANK et GOLDBERGER [826], ayant amélioré et simplifié leur technique d'extraction, trouvent des résultats analogues, mais un peu plus élevés. 21 jours avant les règles, réaction positive avec l'extrait de 40 centimètres cubes de sang (25 U. R.); du 21^e au 14^e jour, réaction positive avec 30 centimètres cubes (30 U. R.); du 7^e au 10^e jour, réaction positive avec 10-20 centimètres cubes de sang (100 à 50 U. R.).

Les dosages de folliculine sanguine que nous avons pratiqués sur des sujets normaux sont en accord avec cette manière de voir et, dans l'état actuel de nos connaissances, du point de vue diagnostique et pronostique, on peut considérer comme pathologiques tous les cas qui s'écartent de ces taux.

3. Place de l'ovulation dans le cycle menstruel. — Ce que l'on sait des rapports entre les variations du taux de la folliculine et la maturation

folliculaire incite à rechercher si, chez la Femme, l'ovulation et la menstruation sont des phénomènes liés entre eux ou, au contraire, s'ils sont relativement indépendants.

Pour certains, l'ovulation se produit à n'importe quel moment du cycle [DICKINSON, 617; EVANS et SWEZY, 730, 731; BORRAS, 220], elle est influencée par le coït [GROSSER, 951; DICKINSON, 617].

De nombreux arguments permettent, au contraire, de penser que la date de l'ovulation est, chez un sujet donné au moins, assez régulière. Chez les Singes, dont le tégument sexuel se congestionne périodiquement (p. 93), ce phénomène est corrélatif de l'ovulation et cesse avec elle; la menstruation se produit 12-15 jours après. Le caractère cyclique de cette congestion, ses rapports chronologiques avec la menstruation, sont considérés comme constants par ZUCKERMAN; il est particulièrement net chez le Babouin [ZUCKERMAN, 2488]; CORNER [480, 483] le considère, au moins chez *Macacus Rhesus*, comme plus irrégulier. De toute vraisemblance la même relation doit être valable chez les Primates (Macaque) dont le tégument sexuel ne subit que peu de variations [ZUCKERMAN, 2488], et chez ceux où ce tégument n'existe pas. On peut admettre l'existence d'une relation entre l'ovulation et la menstruation [ZUCKERMAN, 2489].

Chez les Singes, l'ovulation a lieu généralement au 13^e-15^e jour du cycle [CORNER, 480, 481]; la présence d'ovule dans les trompes a cependant été observée le 10^e jour [ALLEN, 27] et le 11^e jour [HARTMAN, 1018]. Des constatations indirectes : fécondation contrôlée chez le Macaque [HARTMAN, 1023], sensibilité de l'utérus à l'ocytocine [KNAUS, 1267], confirment ces constatations.

Chez la Femme, le moment de l'ovulation déterminé par la recherche de l'ovule dans les trompes, les causes mécaniques provenant du coït n'étant pas en jeu, peut être fixé au 14^e-16^e jour suivant le début des règles [ALLEN, PRATT, NEWELL et BLAND, 56, 58; NEWELL, ALLEN, PRATT et BLAND, 1730; PRATT, ALLEN, NEWELL et BLAND, 1877]; dans un cas, le cycle précédent ayant été de 35 jours, l'ovulation a eu lieu le 18^e jour [LEWIS, 1435]. Pour beaucoup d'auteurs, une telle fixité paraît trop stricte : la date d'ovulation est variable d'une Femme à l'autre, mais avec un maximum de fréquence vers le milieu de l'intermenstruum; si le cycle est régulier, la date d'ovulation reste pratiquement fixe, mais la règle d'OGINO et KNAUS n'est pas générale [VILLEMIN, 2314; BRANDWEIN, 248; SCHROEDER, 2062; SHAW, 2112; KNAUS, 1267; OGINO, 1773, 1774; ALLEN, 33; HARTMAN, 1018; HORRENBERGER, 1120; ALBRECHT [16].

c. — RAPPORTS ENTRE LE CYCLE ŒSTRAL
ET LE CYCLE MENSTRUEL

Le cycle œstral des Mammifères peut être rapporté à deux types fondamentaux : le cycle biphasique, discontinu, du Rat, de la Souris, dans lequel on observe une phase de prolifération et une phase de sécrétion; le cycle monophasique de la Lapine, du Furet, comportant, en l'absence d'accouplement, une seule phase, la phase de prolifération; cette dernière forme de cycle est considérée par certains comme pathologique [TIETZE, 2258].

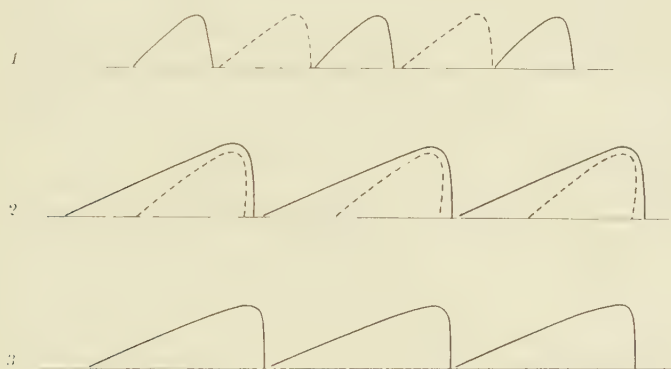


FIG. 7. — Types de cycles sexuels.

1, cycle biphasique discontinu : Rat, Souris. — 2, cycle biphasique continu : Homme, Singe. — 3, cycle monophasique (en l'absence de copulation) : Lapin, Furet.

—— Phase de prolifération.
- - - Phase de sécrétion.

Le cycle menstruel de l'espèce humaine peut-il être homologué à l'un de ces types de cycles ou bien constitue-t-il un type spécial ? Trois hypothèses peuvent être proposées quant aux rapports possibles entre le cycle œstral et le cycle menstruel :

1° Le cycle menstruel représente seulement une des deux phases du cycle œstral.

2° Le cycle menstruel et le cycle ovarien comportent chacun deux phases.

3° Le cycle menstruel et le cycle œstral sont synchrones.

1° Le cycle menstruel représente seulement une des deux phases du cycle œstral.

Il est peu vraisemblable qu'il représente la phase lutéinique, en raison de l'existence de la menstruation anovulaire (p. 173). Il est possible qu'il représente la phase folliculaire : la menstruation serait alors l'équivalent de la dégénérescence prœstrale [MEYER et SAIKI, 1636].

2° Le cycle menstruel et le cycle ovarien comportent chacun deux phases.

Cette hypothèse est plus plausible que la précédente [MARSHALL et HALNAN, 1590]. La menstruation représenterait la dégénérescence du développement utérin prœstral, qui précède la prochaine ovulation, intriquée, « telescoped into » avec la destruction du développement de pseudo-gestation qui a suivi l'ovulation précédente. Ainsi, la phase folliculaire ou prœstrale se termine au commencement du cycle menstruel et un intervalle d'au moins dix jours s'écoule de la fin de la destruction prœstrale à l'ovulation suivante. La phase folliculaire, ou prœstrale, se poursuit au moins durant la première moitié du cycle menstruel, ainsi que le montrent les modifications du tégument sexuel chez le Singe.

ZUCKERMAN [2487, 2489], qui accepte cette hypothèse, la comprend ainsi. La principale différence entre le cycle menstruel des Primates et le cycle œstral des Mammifères inférieurs, réside dans la répartition de leurs phases folliculaires, entendant par phase folliculaire celle pendant laquelle la folliculine agit. Chez la Chienne, la phase folliculaire se termine par une dégénérescence utérine qui la sépare de la phase lutéinique suivante, et l'endomètre de la pseudo-gestation est édifié sous l'influence de l'hormone lutéinique, à partir d'un endomètre qui a dégénéré au moment de l'ovulation. Chez les Primates, bien que les effets principaux de la phase œstrale se produisent déjà au début du cycle, ils se prolongent durant la totalité de celui-ci et, dans les cycles qui comportent une ovulation, les processus utérins de la pseudo-gestation se développent sur un endomètre préparé par l'hormone folliculaire. La menstruation qui termine le cycle peut être considérée comme représentant à la fois la dégénérescence prœstrale et celle de la pseudo-gestation.

Cette manière de voir [ZUCKERMAN, 2487] explique les différences de comportement sexuel observées entre les Mammifères inférieurs et les Primates. La phase œstrale ou la période d'acceptation du mâle des Mammifères inférieurs est généralement brève, tandis que celle des Primates s'étend sur la totalité du cycle, ce qui est en accord avec le fait que, chez eux, l'action de l'hormone folliculaire se poursuit au cours du cycle, avec toutefois des variations d'intensité.

Le cycle œstral typique, biphasique, comporte deux stades de déve-

loppement, l'un folliculaire, l'autre lutéinique, séparés par l'ovulation. Dans certaines espèces, très nettement chez la Chienne, moins nettement chez le Rat, la Souris, le Cobaye, il y a deux périodes de dégénérescence, l'une à la fin de la phase folliculaire, l'autre à la fin de la phase lutéinique. La première n'existe plus normalement chez les Primates; on l'y retrouve cependant, occasionnellement, sous la forme de l'hémorragie intermenstruelle ovulaire. Chez les Primates également, les deux phases sont peu distinctes, du fait que la phase folliculaire se poursuit graduellement dans la phase lutéinique.

3° Le cycle menstruel et le cycle œstral sont synchrones.

La fin du cycle œstral est marquée, chez les Primates comme chez la Chienne, par une hémorragie utérine. HARTMAN [1019] a effectivement trouvé du sang dans les prélèvements vaginaux effectués chez des Macaques le 17^e-18^e jour du cycle. Toutefois, l'origine utérine de ce sang n'est pas certaine et, d'autre part, divers chercheurs ont signalé la présence d'hématies dans le fluide vaginal des Primates à des moments quelconques du cycle [SAIKI, 2004; TINKELPAUGH et VAN CAMPENHOUT, 2262]. De plus, les recherches histologiques n'ont pas montré l'existence de lésions dégénératives chez les Primates catarrhiniens au moment de l'ovulation, et il est difficile d'admettre que la folliculine n'exerce pas une action sur l'endomètre durant la phase postovulaire.



Le cycle menstruel chez les Primates serait un cycle biphasique continu, comportant une phase folliculaire s'étendant sur toute la durée du cycle et se terminant par la menstruation et, surajoutée, pendant la seconde période du cycle, à la phase folliculaire, une phase sécrétoire lutéinique, se terminant également par la menstruation.

Ce type de cycle serait le type normal, comprenant une ovulation à la suite de laquelle évolue le corps jaune, la transformation prégravidique de la muqueuse, l'hémorragie menstruelle vraie, s'il n'y a pas eu fécondation.

En dehors de ce cycle, on peut décrire des cycles incomplets au cours desquels il n'y a ni ovulation, ni formation de corps jaunes vrais, mais tendance à l'atrésie folliculaire; la muqueuse utérine est du type prolifératif, elle peut être le siège d'hémorragies (menstruation anovulaire) parfois aussi régulières que les hémorragies menstruelles vraies.

II. — ROLE DE LA FOLLICULINE DANS LA MENSTRUATION

A. — LES TYPES DE MENSTRUATION

1. *Définition de la menstruation.* — De nombreuses définitions de la menstruation ont été proposées :

« La menstruation est l'écoulement sanguin périodique, d'origine utérine, se faisant au niveau des organes génitaux, chez la Femme bien portante, tant qu'elle est apte à procréer, écoulement qui est supprimé d'une façon absolue par la gestation et, d'une manière relative, par l'allaitement » [PINARD, 1855].

« La menstruation est un écoulement sanguin issu périodiquement chez la Femme par la voie vaginale; la première menstruation est le signe extérieur de la maturité procréative, la dernière marque la fin de l'aptitude à la conception » [MULON, 1689].

« La menstruation est l'ensemble des modifications des muqueuses utérine et tubaire qui aboutissent à un écoulement sanguin plus ou moins abondant hors des voies génitales, selon un rythme périodique se reproduisant normalement tous les 28 jours environ » [HENRY, 1059].

Il est inutile de multiplier ces citations. Une définition objective de la menstruation doit, avant tout, mettre en évidence l'origine utérine du flux sanguin (1); elle doit ensuite éliminer les hémorragies pré-abortives et les hémorragies pathologiques; elle doit enfin tenir compte de la régularité de sa production. Mais une définition répondant à ces conditions nous apprendra encore peu de choses sur la nature de ce phénomène, car, ainsi que le dit MATTHEWS DUNCAN [666] : « Menstruation is like the red flag outside an auction sale; it shows that something is going inside. » Ainsi comprise, la menstruation n'est donc

(1) Les caractères du sang menstruel ont été étudiés à divers points de vue : hématologique, physique, chimique, cytologique [VIGNES et SIMONNET, 2311]. Dans les cas normaux, l'identification de l'origine du sang menstruel n'est évidemment pas nécessaire; mais, dans les cas de menstruation anormale, cette précaution indispensable est trop généralement négligée. C'est surtout la nature des éléments cellulaires qu'il est important d'interroger [GEIST, 885; HALL, 983], car elle peut rendre compte de l'état de la muqueuse utérine au moment de l'hémorragie. La teneur élevée du sang menstruel en folliculine pourrait également être prise en considération.

qu'une manifestation clinique externe dont le substratum anatomique et fonctionnel n'est pas précisé.

N'ayant en vue que la recherche du rôle de la folliculine dans le déterminisme de la menstruation, nous admettrons un certain nombre de faits qui nous paraissent hors de conteste actuellement.

Les stades anatomiques utérins du cycle menstruel sont trop connus pour qu'il soit utile de les rappeler. C'est HITSCHMAN et ADLER [1100] qui, les premiers, en 1908, ont fait connaître, d'une manière précise, l'évolution structurale de la muqueuse utérine et ses rapports avec la menstruation. Depuis, ces recherches ont été vérifiées, tant chez la Femme que chez les Singes menstuels [SCHROEDER, 2060, 2064; NOVAK, 1745; GOBERT, 919; BARTELMEZ, 136, 137; CORNER, 479; HARTMAN, 1024] [JOACHIMOVITS, 1161, 1162; etc.]. Les phénomènes macroscopiques et microscopiques, les relations chronologiques entre l'hémorragie menstruelle et les autres phénomènes génitaux ont pu être étudiés par la méthode de la transplantation de fragments de l'endomètre dans la chambre antérieure de l'œil chez la Guenon [MARKEE, 1567].

La menstruation se produit lorsque l'utérus ayant atteint l'état pré- gravidique, la fécondation n'a pas eu lieu. La menstruation suit donc l'ovulation et la formation du corps jaune; elle est concomitante d'un certain degré de développement utérin, de l'absence de nidation et de l'arrêt de l'activité du corps jaune; elle précède une nouvelle ovulation.

L'existence de ces corrélations n'est cependant pas indispensable pour qu'une hémorragie utérine cyclique se produise; on peut observer des hémorragies de ce type alors que l'utérus ne présente pas le développement caractéristique de l'état prémenstruel et qu'il n'y a pas eu ovulation ou formation de corps jaune.

2. Menstruation anovulaire. — Dès 1866, PFLUEGER [1837] admet qu'il peut y avoir menstruation sans ovulation. « Au lieu d'un follicule volumineux, un grand nombre de petits follicules, non mûrs, peuvent se développer en même temps et, par leur nombre, peuvent produire la même excitation que le développement rapide d'un seul follicule. »

De nombreux cas de menstruation sans corps jaune ont été observés chez la Femme [DALTON, JACKSON (d'après CORNER, 480); LEOPOLD, 1421; LEOPOLD et MIRONOFF, 1422]. KOELLIKER [d'après FINO, 779], cite 10 cas dans lesquels, chez des Femmes décédées accidentellement pendant les règles, l'autopsie n'a montré aucune trace de corps jaune. LAWSON TAIT [1405], au cours de 49 interventions pratiquées au moment des règles, trouve 9 fois seulement un follicule mûr ou un corps jaune récent. Des cas semblables ont été rapportés par GIRWOOD, COSTE, GIRAUDET, GODARD [d'après FINO, 779], SCHROEDER et coll.

[2068], GEIST [883], FRANK et coll. [830], MAZER et ZISERMAN [1620], etc.

Des constatations analogues ont été faites chez les diverses espèces de Singes menstlués [ZIETSCHEMANN, 2447; HEAPE, 1044, 1045; HARTMAN, 1017, 1019; CORNER, 479, 483; ALLEN, 24, 34]. Les recherches de CORNER sont particulièrement suggestives : 5 Macaques régulièrement menstlués sont sacrifiés à des moments divers du cycle menstuel. 2 le premier jour de la menstruation, 3 le quatrième jour; une fois seulement l'endomètre est à l'état prémenstuel; la menstruation sans ovulation est donc possible.

Sans doute, les caractères de la muqueuse utérine, l'intensité de l'hémorragie sont bien différents dans la menstruation normale et dans la menstruation anovulaire. Le présence d'un corps jaune dans l'ovaire correspond à une hypertrophie marquée de la muqueuse utérine et à un développement accentué des glandes. Au contraire, quand l'ovaire ne contient pas de follicules mûrs ou de corps jaune, la muqueuse utérine est mince, les glandes courtes et peu développées. Dans le premier cas, la menstruation s'accompagne d'une desquamation accentuée de la muqueuse; dans le second cas, l'épanchement sanguin est minime et la perte de muqueuse peu importante.

Au cours de ses recherches sur l'ovulation, chez *Cercocebus cynomolgus*, HERWERDEN [1068, 1069] a fréquemment observé des cas de menstruation anovulaire.

On peut donc admettre, chez le Singe, avec HERWERDEN, l'existence de deux saisons sexuelles : 1° une saison sexuelle vraie, dans laquelle le cycle sexuel comprend l'ovulation, la formation de corps jaune, le développement prégravidique de l'endomètre avec possibilité de conception; 2° une saison sexuelle ébauchée, dans laquelle la menstruation peut se produire, mais qui ne permet pas la conception, soit qu'il n'y ait pas ovulation, soit que l'endomètre ne subisse pas la transformation prégravidique.

Des faits analogues ont été observés chez la Jument, dans les espèces demi-sauvages du Japon, ils tendent à montrer la généralité du phénomène. Son extension à l'espèce humaine est permise [TIETZE, 2259; KNAUS, 1268], et NOVAK [1754] admet que le type anovulaire de menstruation (hémorragie cyclique) est plus fréquent, même chez la Femme normale, que le type normal. Cette manière de voir expliquerait bien des cas de stérilité chez des Femmes régulièrement menstluées. JEFFCOATE [1160], rapporte les résultats de 150 examens histologiques d'endomètre, chez des Femmes normalement réglées. Sur 63 examens relatifs à des prélèvements faits durant la phase menstuelle ou prémenstuelle (21°-28° jour), 47 seulement montrent un aspect prégravidique indiquant l'existence d'un corps jaune actif; il est vraisem-

blable que dans les 16 autres cas (25 p. 100) il n'y a pas eu d'ovulation, bien qu'une hémorragie d'apparence menstruelle se soit produite.

La fréquence de la menstruation anovulaire ne fait donc pas de doute, au moins chez les sujets hospitalisés pour des raisons gynécologiques. Les chiffres trouvés par JEFFCOATE sont à rapprocher des résultats de MAZER et ZISERMAN [1620] qui trouvent que 58,5 p. 100 des Femmes qui se plaignent de stérilité fonctionnelle ont des cycles anovulaires. ANSPACH et HOFFMAN [88] estiment que la menstruation anovulaire existe dans 21,4 p. 100 des cas chez des Femmes stériles présentant des signes d'obésité bien que normalement réglées.

L'hémorragie utérine peut donc se produire alors que la muqueuse n'a pas subi l'action de l'hormone du corps jaune. Doit-on dissocier l'hémorragie de la préparation gravidique ? Cette hémorragie est-elle identique à celle de la menstruation ? Exerce-t-elle la même influence sur l'économie ? Quelles en sont les répercussions immédiates ou secondaires sur l'endomètre ? Doit-elle être considérée comme physiologique ? Doit-on la tenir pour pathologique ? [MEYER, 1628].

3. *Hémorragie d'ovulation.* — Les signes douloureux (douleur moyenne, Mittelschmerz, Zwischenschmerz, middle pain, intermenstrual pain), qui se produisent chez la Femme vers le milieu de l'espace intermenstruel, sont souvent accompagnés d'hémorragies utérines : poussées congestives intermenstruelles de BOUILLY [230], congestions frustes de JOURDAIN [1191], fausses règles de DALCHÉ [569], règles surnuméraires de DEPAUL et GUÉNIOT [608], dysovulie [STRATZ, 2225], hémorragies ovulaires [ALLEN et coll., 56; HARTMAN, 1019].

Ces hémorragies sont en rapport avec l'ovulation et leur irrégularité dans le cycle menstruel pourrait être prise comme une preuve de l'irrégularité de la production de l'ovulation du 12^e au 20^e jour, et même du fait que deux ovulations peuvent se produire au cours d'un même cycle [HAIN, 975]. Elles sont d'origine utérine et non ovarienne [HARTMAN, 1019]. On peut les retrouver, plus ou moins nettement marquées suivant les espèces animales : Rat, Souris, Cobaye, et surtout chez la Chienne [EVANS et COLE, 723, 724] ; à un moindre degré chez la Vache, la Truie, la Brebis, la Jument [MARSHALL, 1587] ; elles précèdent l'ovulation et l'acceptation du mâle et sont rapportées à la diminution du taux de la folliculine [W. M. ALLEN, 62].

Laissant de côté les cas pathologiques, il existe donc, chez les sujets normaux, trois types d'hémorragies utérines à caractère cyclique :

1° *L'hémorragie menstruelle vraie*, post-ovulaire, consécutive de la formation d'un corps jaune et de l'évolution prégravidique ;

2° *L'hémorragie anovulaire*, corrélative d'une évolution souvent anormale de l'appareil folliculaire, sans ovulation, sans formation de corps jaune, avec développement folliculaire de l'endomètre;

3° *L'hémorragie intermenstruelle*, contemporaine de l'ovulation, se produisant avant la formation du corps jaune et n'empêchant pas l'apparition de la menstruation normale.

L'hémorragie utérine n'est donc nécessairement liée ni à l'existence préalable d'une ovulation et, *a fortiori*, à la forme d'un corps jaune, ni au développement correspondant de l'endomètre.

La recherche du déterminisme de l'hémorragie menstruelle doit tenir compte de ces faits.

B. — MÉCANISME HORMONAL DE LA MENSTRUATION (1)

PINARD [1855], dans sa leçon d'ouverture du 5 novembre 1909 à la Clinique Baudeloque, disait : « Un professeur de physiologie au Collège de France, à qui je posai la question : « Qu'est-ce que la « menstruation ? », me répondit, justement parce qu'il est un vrai savant : « Je ne sais pas. »

Peu de problèmes de physiologie, en effet, ont suscité plus d'hypothèses et sont restés aussi obscurs que celui-ci.

Il semble bien que la principale raison de cet état de chose tienne, d'une part, à ce que la menstruation ne se produit que chez un petit nombre de Mammifères, appartenant à l'ordre des Primates, et que, d'autre part, bien qu'il soit de connaissance ancienne que tous les Primates de l'ancien continent soient menstres, l'étude systématique du mécanisme de l'hémorragie menstruelle n'a été entreprise que récemment.

Nous laisserons de côté la plupart des théories proposées relatives à la menstruation, pour ne retenir que ce qui concerne le mécanisme hormonal (2).

1. *Rôle de l'ovaire*. — En 1883, pour la première fois, DUGUÈS [664] envisage la possibilité de l'intervention de l'ovaire dans le déterminisme de la menstruation.

Il est admis actuellement que l'ovariectomie entraîne l'aménorrhée

(1) Consulter, sur la physiologie hormonale de la menstruation, NOVAK [1749, 1752].

(2) Nous n'exposerons ni ne discuterons l'hypothèse de HARTMAN [1021], qui fait de la menstruation l'homologue de l'hémorragie d'implantation dont il donne des exemples chez les Poissons, les Amphibies et les Reptiles.

et que, inversement, la greffe ovarienne rétablit la menstruation. Il faut reconnaître, cependant, que l'ovariectomie totale ne provoque pas nécessairement la suppression de la menstruation. KOBERLE [d'après FINOT, 779] rapporte un cas de menstruation après double ovariectomie, STORR [d'après FINOT, 779] en a observé 3 cas, GODMAN en a trouvé 10 sur 27, et GLAEWECK donne une statistique de 14 p. 100 de Femmes réglées dans ces conditions. De même, l'ovariectomie, pratiquée au début du cycle, détermine la menstruation; l'hémorragie ainsi provoquée est de durée égale ou même supérieure à celle de la menstruation normale; elle ne se reproduit pas [ALLEN, 26, 27, 29; WAGENEN et ABERLE, 2336].

Le traumatisme des gros follicules [ALLEN, 26; COHNSTEIN, 439], comme d'ailleurs l'ablation d'un corps jaune [PRATT, 1874; HALBAN et KOEHLER, 982; JOHNSTONE, 1164], entraîne la menstruation. Dans le cas de l'ablation d'un corps jaune, l'apparition des règles est tantôt précoce, tantôt retardée [FRAENKEL, 798]; le retard ou l'avance dépend probablement du moment auquel l'intervention est pratiquée : retard dans les interventions précoces (4^e-21^e jour), avance dans les interventions tardives (après le 21^e jour) [OSTROIL, 1784; SEITZ et WINTZ, 2094].

Des traumatismes extra-ovariens sont également capables de provoquer la menstruation. Il en est ainsi de la section de la moelle lombaire [WAGENEN, 2334] qui raccourcit momentanément le cycle, et de la section des voies nerveuses [ZUCKERMAN, 2490]. Mais ce phénomène ne s'observe pas chez l'animal impubère ou chez l'adulte castré, comme si la présence préalable de la folliculine était nécessaire [WAGENEN et ZUCKERMAN, 2337].

2. Rôle des hormones ovariennes. — Des organes autres que l'ovaire peuvent donc intervenir pour déclancher la menstruation. Il faut tenir compte de ces constatations dans l'explication du phénomène. Toutefois, le fait que la greffe ovarienne rétablit la menstruation supprimée par l'ovariectomie, prouve sans conteste que les hormones ovariennes jouent un rôle dans le déterminisme de la menstruation.

a) HORMONE LUTÉINIQUE. — L'intervention de l'hormone lutéinique n'est pas nécessaire pour que la menstruation se produise : les faits rapportés plus haut, relativement à la menstruation anovulaire, suffisent à démontrer cette proposition. Réciproquement, l'hormone lutéinique n'est pas suffisante à elle seule pour déterminer la menstruation, de même qu'elle est incapable, à elle seule, de provoquer le développement prégravidique de la muqueuse utérine.

Ces faits ne prouvent pas toutefois que l'hormone lutéinique ne joue pas un rôle dans la menstruation normale; car, dans celle-ci, le corps jaune assure le développement de la muqueuse utérine et la suppression de sa fonction est contemporaine de la menstruation, laquelle paraît ainsi correspondre à la cessation de l'activité endocrinienne du corps jaune.

Bien entendu, une telle coïncidence ne signifie pas nécessairement que la menstruation soit causée par la suppression d'une action lutéinique. La concomitance de deux phénomènes n'implique pas l'existence d'un lien de causalité entre eux; ils peuvent, l'un et l'autre, dépendre d'un troisième phénomène; d'autre part, s'ils sont liés l'un à l'autre, le sens de la subordination n'est pas donné *a priori*.

b) FOLLICULINE. — *α)* Conditions expérimentales de la production de l'hémorragie utérine par la folliculine.

L'administration continue de fortes doses de folliculine est capable, à elle seule, de déterminer, chez la Femme ovariectomisée, une hémorragie utérine [WERNER, 2368; WERNER et COLLIER, 2371; MIZUNO, 1651; ENGLE et SMITH, 709]. Des preuves indirectes de ce fait sont encore fournies par les expériences suivantes: l'injection d'extrait gonadotrope ayant provoqué la congestion du tégument sexuel chez la Guenon, provoque la menstruation au cours du traitement [ENGLE, 708; HISAW, 1090]. La folliculine permet également d'obtenir l'hémorragie praestrale chez la Brebis [MEYER et SAIKI, 1635]. D'autre part, l'élimination urinaire de folliculine n'est pas toujours tarie pendant la menstruation. S'il en était ainsi, la grossesse ne devrait pas être un obstacle à la menstruation.

A l'opposé de cette manière de voir, une série de faits expérimentaux ont permis à E. ALLEN d'appuyer l'hypothèse de travail suivante généralement admise: l'hémorragie utérine se produit au moment où, un certain taux d'hormone folliculaire étant atteint, ce taux s'abaisse brusquement.

Les résultats obtenus sont généralement concluants. Ils ont été observés chez la Femme [CLAUBERG, 424; MC CLELLAN, PHELPS et BURCH, 1535], chez la Guenon [ALLEN et BAKER, 37; ALLEN (E.), 26, 27, 29, 30, 35, 36; ALLEN (W., M.), 62; POWERS, 1873; PRATT et ALLEN, 1876; JONGH et LAQUEUR, 1184; ROBERTSON, 1955; LOEWE, 1500; MORRELL, POWERS et VARLEY, 1676, 1678; HISAW, 1093, etc.]. Le délai est variable (3-7 jours, ALLEN [27]; 10 jours, SMITH et ENGLE [2177]). Toutefois, quelques expérimentateurs ont obtenu des résultats moins concluants [PRATT et ALLEN, 1876; ZONDEK, 2453; FRAENKEL, 799; SCHRECK, 2057].

Le phénomène n'est d'observation nette que chez les Primates; dans

les autres espèces, il est nul ou peu apparent. Il en est ainsi chez la Lapine, espèce chez laquelle l'involution utérine se produit silencieusement [COURRIER et RAYNAUD, 536]. Cependant, dès 1913, ASCHNER [110] avait déterminé l'hématométrie chez le Cobaye, par injection d'extrait placentaire ou ovarien. Tout se passe comme si un certain degré de développement étant atteint sous l'influence de la folliculine, en particulier des vaisseaux, cet état ne pouvait se maintenir que si l'action de l'hormone est continue; si elle cesse, la dégénérescence se produit. Il y aurait là une certaine analogie avec la lactation.

β) Les variations du taux de la folliculine, qui, expérimentalement, sont réputées capables de déterminer la menstruation, se retrouvent-elles lors de la menstruation spontanée ?

Nous avons indiqué plus haut qu'il existait un cycle de la folliculinémie et un cycle de la folliculinurie, lesquels, d'ailleurs, ne sont pas synchrones. En ce qui concerne le taux sanguin, rappelons que celui-ci augmente peu avant la menstruation (24^e-26^e jour du cycle de 28 jours); il est encore élevé 24 heures avant les règles, mais 45 minutes après leur apparition, il s'abaisse notablement [HIRSCH, 1084] (1). Etant donné que la désagrégation de la muqueuse utérine commence avant l'apparition de l'hémorragie, on peut admettre que le maximum de concentration de la folliculine sanguine correspond au maximum du développement de la muqueuse utérine et que la désagrégation de celle-ci correspond à l'abaissement du taux de l'hormone dans le sang.

Les faits d'observation ne sont donc pas en opposition avec l'hypothèse émise plus haut. Mais si l'on admet que c'est l'élévation du taux de la folliculine, suivie d'un abaissement brusque, qui provoque la menstruation, il faut encore montrer, à l'aide de faits d'observation et d'expérience, comment se produit cette élévation et cet abaissement, et constater aussi que l'on ne connaît pas de faits contraires à cette interprétation.

La cause de l'élévation du taux de la folliculine sanguine peut être recherchée :

- α) dans un accroissement de la sécrétion,
- β) dans une diminution de l'utilisation,
- γ) dans une diminution de l'élimination.

(1) WILDEBUSH et MC CLENDON [2390] dosent 120 U. S. dans 20 centimètres cubes de sang, le deuxième jour de la menstruation. FRANK et GOLDBERGER [824] pensent que les résultats de WILDEBUSH et MC CLENDON ne sont pas valables, car, s'ils étaient exacts, on devrait pouvoir obtenir la réaction œstrale avec le sang non traité.

La diminution brusque du taux de la folliculine peut être provoquée:

- α) par la suppression de la sécrétion,
- β) par l'accroissement de l'utilisation,
- γ) par l'accroissement de l'élimination.

Élévation du taux de la folliculine. — α) Par accroissement de la sécrétion.

Chez les Primates, au contraire des Mammifères inférieurs, la sécrétion de la folliculine n'est pas tarie après l'ovulation, mais elle persiste durant la seconde moitié du cycle ovarien. On observe, en effet, chez quelques Singes, après l'ovulation, un certain degré de congestion du tégument sexuel, congestion qui peut être interprétée comme indiquant la persistance de la sécrétion de folliculine.

Cette production de folliculine ne paraît pas dépendre de l'activité de l'appareil folliculaire. ALLEN et coll. [55, 57], admettent que c'est le corps jaune qui est en cause, manière de voir qui n'est pas acceptée par tous [PARKES et BELLERBY, 1816; ELDEN, 683]. L'hypothèse d'une sécrétion extra-ovarienne ne peut être rejetée *a priori*; on pourrait, dans ce cas, penser à une sécrétion utérine ou à une sécrétion hypophysaire.

- β) Par diminution de l'utilisation.

La sécrétion et l'élimination restant constantes, l'utérus n'ayant pas reçu l'œuf fécondé n'utiliserait plus la folliculine. Cette manière de voir est peu vraisemblable, puisque l'accroissement du taux de la folliculine se produit quand la grossesse évolue.

- γ) Par diminution de l'élimination.

La réduction de l'élimination relèverait d'un phénomène rénal. Une hypothèse de ce genre est vraisemblable puisque, au moment où la folliculinémie est élevée, le taux urinaire ne l'est pas toujours, tandis que celui-ci est élevé, au contraire, au moment de l'ovulation, alors que le taux sanguin est faible.

Diminution du taux de la folliculine. — α) Par suppression de la sécrétion.

Elle pourrait résulter du tarissement de la sécrétion folliculaire proprement dite, de la suppression de la production de folliculine par le corps jaune [HIRSCH, 1084] ou encore de la disparition, ou du non développement des formations placentaires, du fait de l'absence de nidation.

- β) L'augmentation de l'utilisation n'est pas vraisemblable.

- γ) L'accroissement de l'élimination, qui est parfois effectivement constatée avant les règles et même pendant leur durée [SIEBKE, 2119],

pourrait tenir à deux causes : 1° l'influence de l'hormone lutéinique, dont on connaît l'action favorisante sur l'élimination de folliculine par le rein (II, 26); 2° l'hémorragie menstruelle elle-même : le sang menstruel contient en effet 5 à 6 fois plus de folliculine que le sang circulant au même moment [FRANK et GOLDBERGER, 820; HIRSCH, 1084; FELS, 756].

c) CARACTÈRES DE L'HÉMORRAGIE PROVOQUÉE PAR LA FOLLICULINE. RÔLE DU CORPS JAUNE. — La folliculine peut donc, dans certaines conditions expérimentales, provoquer une hémorragie que ses caractères généraux ne permettent pas de distinguer d'une hémorragie menstruelle vraie. Il est cependant nécessaire, pour qu'une identification soit valable, de connaître l'état de la muqueuse utérine au moment où cette hémorragie provoquée apparaît.

Chez la Guenon ovariectomisée, un jour ou deux avant la cessation du traitement, le tissu conjonctif devient œdémateux, puis des hémorragies sous-épithéliales se produisent, suivies de la destruction et de l'élimination de l'épithélium superficiel. Les constatations expérimentales [ALLEN, 30; MORRELL, 1678, etc.], les biopsies effectuées par WERNER et COLLIER, par KAUFMANN, prouvent que, dans ces conditions, le développement utérin peut être considérable, mais, quelle que soit la dose de folliculine employée, on ne réalise pas le développement glandulaire caractéristique du premenstruum.

Par conséquent, l'hémorragie utérine peut être produite expérimentalement, indépendamment de la phase lutéinique; elle représente un processus dégénératif succédant à une période de développement provoquée par la folliculine. Elle correspond à la menstruation anovulaire; elle peut être considérée comme étant l'homologue de la forte infiltration leucocytaire observée dans l'épithélium utérin des Mammifères inférieurs. Ce dernier processus se retrouve d'ailleurs aussi chez la Femme, avant l'extravasation sanguine [BARTELMÉZ, 136].

Dans les conditions où la menstruation se produit normalement, le problème n'est pas résolu par ces données expérimentales, car le corps jaune existe ou a existé.

ENGLE, SMITH et SHELESNYAK [710] estiment, à la suite de leurs expériences, que tant que l'hormone lutéinique agit, la menstruation ne se produit pas.

D'autre part, on a objecté que, chez un sujet normal, porteur de ses ovaires, l'administration de folliculine ne modifiait pas le cycle utérin [ZUCKERMAN, 2493; HARTMAN, 1024; CORNER, 485] et pouvait même prolonger l'aménorrhée [KURZROCK, 1335]. KAUFMANN [1223] provoque l'apparition de la menstruation chez la Femme castrée, même en conti-

nuant l'administration de folliculine, à condition de cesser d'administrer de la progestine. HISAW [1093] observe, chez *Macacus Rhesus* ovariectomisé, que l'hémorragie peut se produire au cours de l'administration de folliculine prolongée durant 30 jours.

3. *Rôle d'autres formations glandulaires : antéhypophyse.* — Toutes ces constatations prouvent que l'intervention de l'ovaire est suffisante pour provoquer la menstruation; elles ne prouvent pas qu'elle soit absolument nécessaire. Et il semble bien en être ainsi à la lumière des faits expérimentaux qui mettent en évidence le rôle de l'hypophyse antérieure [NELSON, 1710].

L'administration de folliculine, suivie de l'interruption du traitement, ne produit plus d'hémorragie utérine chez la Guenon hypophysectomisée [HARTMAN, FIROR et GEILING, 1026]. Par contre, la menstruation peut être obtenue chez la Guenon adulte ou infantile avec des extraits d'antéhypophyse ne déterminant pas de réaction ovarienne : l'hémorragie est également déclanchée chez l'animal ovariectomisé ou hypophysectomisé. Dans ces conditions, il n'y a pas de développement ni de congestion utérine. Ces résultats n'ont pas été confirmés par SAIKI [2004]. Il faut, d'autre part, signaler que l'hémorragie utérine, observée après un traitement par la folliculine, peut être obtenue chez la Chienne hypophysectomisée [HENDERSON et ROBSON, *in* ROBSON, 1965, cf. p. 101].

On peut proposer de ces faits l'explication suivante. S'il est acquis que l'hypophyse antérieure est nécessaire au déclenchement de la menstruation, la folliculine interviendrait non pas seulement directement sur l'utérus, mais aussi sur l'antéhypophyse pour y provoquer la sécrétion d'hormone menstrogène.

La production de folliculine durant le premenstruum supprime l'activité gonadotrope de l'antéhypophyse. De ce fait, le corps jaune entre en régression, la sécrétion de folliculine et celle de progestine cessent, déterminant la menstruation; secondairement la diminution du taux de l'hormone folliculaire entraîne la reprise de l'activité gonadotrope de l'antéhypophyse, d'où l'évolution de nouveaux follicules.

c. — CONCLUSIONS

Il faut réserver la dénomination de menstruation à l'hémorragie qui se produit dans un utérus ayant subi l'action de la folliculine et de la lutéine, mais l'hémorragie peut se produire alors que la muqueuse se trouve à des degrés d'évolution bien différents :

1° Utérus infantile dont la muqueuse est à peine développée.

2° Utérus adulte modifié par une maturation folliculaire normale (menstruation intermenstruelle ou ovulaire) ou anormale (menstruation anovulaire); dans les deux cas, la muqueuse utérine n'a subi que l'action de la folliculine et l'hémorragie n'est pas accompagnée d'une dégénérescence marquée de la muqueuse [GERLINGER, 897; NOVAK, 1748, 1762; opinion contraire de MARSHALL, 1587].

3° Utérus adulte ayant subi les transformations prégravidiques. Dans ce cas, les processus dégénératifs sont intenses, ils présentent d'ailleurs un certain degré d'homologie chez tous les Mammifères.

Chez les Rongeurs et les Mammifères inférieurs, l'involution utérine consiste dans la vacuolisation des cellules épithéliales et une forte leucocytose.

Dans l'espèce humaine, l'épithélium superficiel, les glandes et le tissu conjonctif sous-jacent sont éliminés, mais le début de l'involution est encore marqué par l'infiltration leucocytaire et de l'œdème [PARTHELMEZ, 136].

Il est donc peu vraisemblable que l'état de développement de la muqueuse joue un rôle direct dans la menstruation; il est par conséquent légitime de dissocier l'hémorragie de l'état de développement de la muqueuse. L'hémorragie résulterait de l'action d'une hormone anté-hypophysaire.

Les expérimentateurs ne tiennent pas suffisamment compte, dans l'analyse du mécanisme de la menstruation, d'un fait primordial; l'existence ou l'absence de nidation.

S'il y a nidation, l'appareil folliculaire reste au repos et le corps jaune demeure fonctionnel, le taux de folliculine sanguine s'élève progressivement, la menstruation ne se produit pas, la glande de gestation [follicule-corps jaune-placenta, « gestational gland » de FRANK et GUSTAVSON, 831] entre en jeu.

Si la nidation n'a pas lieu, l'appareil folliculaire reprend son activité, le corps jaune cesse d'être fonctionnel, le taux de la folliculine sanguine s'abaisse brusquement, la menstruation est déclanchée.

Il faut, par conséquent, établir une corrélation entre les processus suivants :

Nidation : réaction utérine, élévation du taux de la folliculine, activité du corps jaune : absence de menstruation;

Absence de nidation : absence de réaction utérine, abaissement du taux de la folliculine : menstruation.

La muqueuse utérine subissant la *réaction déciduale* due ou non à un œuf, ou bien sécrète la folliculine qui freine la production d'hormone hypophysaire de maturation, ou bien excite la production d'hormone lutéinisante d'origine hypophysaire ou utérine, hormone qui peut être mise en évidence dans le sang et dans l'urine peu de jours après la fécondation.

L'absence de nidation provoquerait donc, par l'absence de sécrétion d'hormone lutéinisante, la dégénérescence du corps jaune. Ce serait elle qui provoquerait la diminution brusque du taux de l'hormone folliculaire à la fois par suppression de sécrétion et par accroissement d'élimination.

CHAPITRE III

GROSSESSE

A. — LA FOLLICULINE DURANT LA GROSSESSE

1. *Elimination urinaire.* — La folliculinurie s'élève très notablement pendant la grossesse : tandis qu'au cours d'un cycle menstruel normal, on trouve de 10 à 100 U. R. par litre d'urine, suivant le moment du

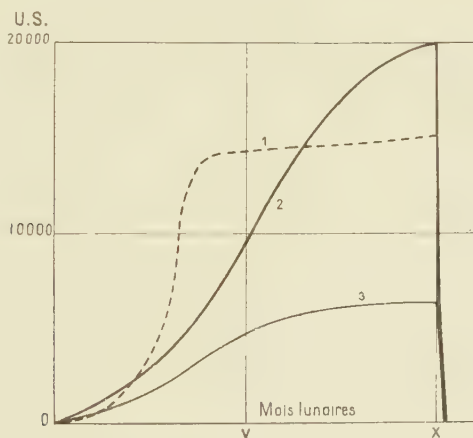


FIG. 8. — Folliculinurie au cours de la grossesse [D'après ZONDEK, 2462.]
Courbe 1, d'après les chiffres, pp. 358 et 359. — Courbes 2 et 3, d'après les chiffres, p. 302 (2, valeur maximum; 3, valeur minimum).

cycle, dans la seconde moitié de la grossesse, les quantités éliminées quotidiennement peuvent s'élever à 100.000 U. S. [SIEBKE, 2119] et même 250.000 U. S. [RUNGE, 1994]. Cet extraordinaire accroissement du pouvoir œstrogène de l'urine a été mis en évidence en 1927, en Allemagne par ASCHHEIM [102], ASCHHEIM et ZONDEK [108, 109]; et par SMITH [2162] aux Etats-Unis.

Au contraire de l'augmentation de l'élimination du taux de l'hor-

2226]. La folliculinurie gravidique n'a pas été observée chez la Brebis [KUEST et VOGT, 1316]; elle l'a été chez la Macaque [ALLEN, 54].

Il existe de nombreux documents relatifs aux variations de l'élimination de la folliculine urinaire durant la grossesse; la plupart d'entre eux sont malheureusement fragmentaires et ne donnent qu'une idée approximative de ces variations. La courbe établie par ZONDEK [2462], généralement admise, reflète le sens des variations observées. Durant les huit premières semaines : moins de 500 U. S.; du 3^e au 7^e mois :

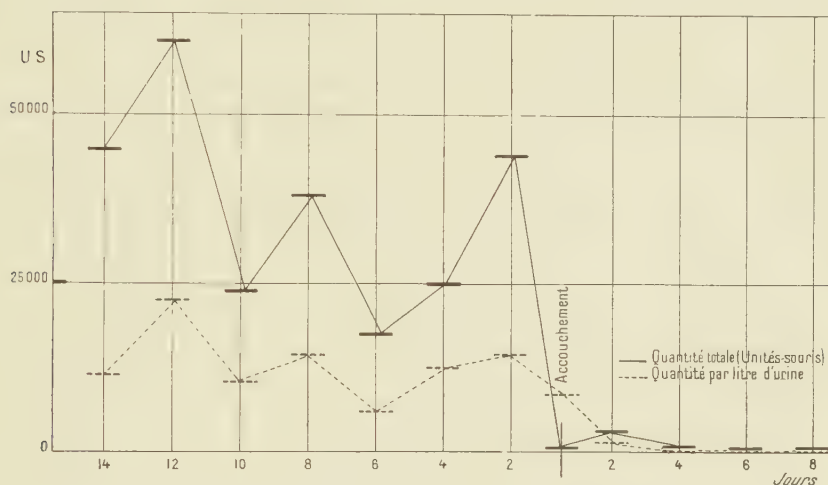


FIG. 10. — Variations du taux de la folliculine urinaire (unités-Souris) à la fin de la grossesse. [D'après RUNGE et CLAUSNITZER, 1992.]

de 5.000 à 7.000; du 7^e au 9^e mois : de 6.000 à 20.000 [ASCHEIM et ZONDEK, 109]. D'une manière générale, on peut dire que l'accroissement de l'élimination est lente durant les trois premiers mois [CHIAPPONI, 410; ASCHEIM et ZONDEK, 108]; à partir du 4^e mois, on trouve au moins une unité par centimètre cube d'urine. On constate souvent une élévation notable de l'élimination peu avant le travail [ZONDEK, 2459; RUNGE, HARTMAN et SIEVERS, 1994]; pour COHEN, MARRIAN et WATSON [437], c'est la forme libre, éthéro-soluble, qui augmente, tandis que la forme combinée, éthéro-insoluble, diminue; après l'accouchement [BRINDEAU et HINGLAIS, 256; VELER et DOISY, 2304], le taux de la folliculine urinaire décroît très rapidement.

2. Folliculine sanguine. — Durant la grossesse, le taux de la folliculine sanguine s'élève parallèlement à celui de la folliculine urinaire

[FELS, 756, 758; FRANK et coll., 817; FRANK, 809; FRANK et GOLDBERGER, 820, 821, 826; ASCHHEIM, 102; ASCHHEIM et ZONDEK, 108; FRAENKEL et FELS, 803; SIEBKE, 2119; HIRSCH, 1084; ZONDEK, 2459; KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1235; TRIVINO, 2273; JANNEY, 1147, 1148, etc.] (1).

Cette élévation est progressive; ainsi, à 6 semaines, on trouve moins de 20 U. R.; au 2^e-3^e mois (lunaire), 30 U. R.; au 3^e-4^e mois, 50 U. R.; au 4^e-5^e mois, 100 U. R.; au 5^e-6^e mois, 100 U. R.; au 6^e-7^e mois, 200 U. R.; au 7^e-8^e mois, 200 U. R.; au 8^e-9^e mois, 200 U. R.; au 9^e-10^e mois, 250 U. R.; pendant le travail, 1.000 U. R.; 7 heures après le travail, moins de 1.000 U. R.; 21 heures après, 40 U. R. [SMITH, 2162]. Ces valeurs varient sensiblement suivant le mode d'extraction.

Les lochies renferment une quantité appréciable de folliculine : 130 U. S. par litre, 27 heures après l'accouchement [HIRSCH, 1084].

La folliculine a été retrouvée dans le sang de femelles domestiques pleines : Truie [FRANK et GOLDBERGER, 817], Vache, Truie, Lapine [ZONDEK, 2459], et, particulièrement, chez la Jument [ZONDEK, 2459; COLE et HART, 441, 442].

3. Origine de la folliculine formée pendant la grossesse. — Nous avons vu plus haut (p. 67) que la folliculine gravidique a probablement pour origine le placenta.

La formation de folliculine n'est pas liée au mode de placentation. La placentation hœmochoriale des Primates ne peut être considérée comme nécessaire [ZONDEK et ASCHHEIM, 2481], puisque chez la Jument, dont la placentation est villeuse, la production de folliculine est considérable [ZONDEK, 2459]. On ne trouve pas de folliculine dans la déciduale [ZONDEK et ASCHHEIM, 2477].

4. Nature chimique de la folliculine éliminée pendant la grossesse. — La folliculine éliminée durant la grossesse est-elle identique à celle qui est éliminée en dehors de cet état ?

On admet que la folliculine est sécrétée par l'ovaire sous forme de dihydrofolliculine, mais l'on ignore quelle est la nature chimique du principe œstrogène présent dans l'urine en dehors de la gravidité. Chez la Femme enceinte, l'urine contient de la folliculine (α -folliculine), de l'hydrate de folliculine et du prégnañdiol; chez la Jument, on trouve de l'équilinine, de l'hippuline et de l'équilénine.

(1) BINTZ [182] paraît être le premier expérimentateur (1924) qui ait obtenu la maturité sexuelle précoce de la Souris par l'injection de sang de Femme grosse. Sur le sérum tel que la réaction est négative (avec 4-5 cm³ de sérum) jusqu'au 3-4^e mois lunaire; à partir du 6^e mois, la réaction est positive avec 2 cm³ de sérum [FELS, 757].

La folliculine se trouve dans l'urine gravide sous deux formes : l'une directement soluble dans l'éther, l'autre insoluble dans l'éther; l'hydrolyse alcaline transforme la forme éthéro-soluble en forme éthéro-insoluble; l'hydrolyse acide la ramène à la forme éthéro-soluble [GLIMM et WADEHN, 915]. Durant la plus grande partie de la grossesse, 99 p. 100 de la folliculine est éliminée sous la forme éthéro-insoluble. Au moment de la parturition, cette forme diminue au profit de la forme éthéro-soluble [COHEN, MARRIAN et WATSON, 437].

B. — RÔLE DE LA FOLLICULINE DURANT LA GROSSESSE

La présence de quantités considérables de folliculine durant la grossesse suggère que l'hormone exerce une influence sur le fœtus ou sur la mère. Toutefois, la généralité de ce rôle n'est pas évidente, car si la présence de folliculine est plus constante chez les Mammifères que celle d'hormone gonadotrope, les quantités trouvées diffèrent d'une espèce à l'autre et l'on n'en décèle pas chez les Carnivores.

1. Action sur la mère. — La folliculine exerce vraisemblablement une action sur le développement utérin et sur le développement mammaire. Elle peut influencer le fonctionnement de l'hypophyse et être à l'origine des modifications de la pigmentation durant la grossesse [THOMAS, 2255; GULDBERG, 962]. Elle peut jouer un rôle dans l'inhibition de l'ovulation, soit par action directe sur l'ovaire, soit par action sur l'hypophyse : cette influence inhibitrice peut être levée en administrant de l'hormone gonadotrope : on obtient, chez la Lapine en gestation, l'ovulation et la fécondation artificielles et la superfétation [WISLOCKI et SNYDER, 2402].

Chez la Rate et la Souris, la muqueuse vaginale, durant la gestation, ne présente pas de kératinisation, mais l'injection de folliculine provoque cette réaction [ALLEN, FRANCIS et CRAIG, 51]; la quantité d'hormone nécessaire pour obtenir ce résultat augmente au fur et à mesure que la grossesse avance; il en est de même durant la première moitié de la pseudo-gestation chez la Souris, alors que des quantités relativement faibles de folliculine (3-10 U. S.) déterminent l'œstrus et parfois l'ovulation [DEANESLY, 601]. La folliculine, à forte dose : 500 γ par jour, à la fin de la gravidité, favorise le développement des corps jaunes et augmente la durée de la gestation : les fœtus sont expulsés morts au 24^e-26^e jour, mais on n'observe pas de réaction œstrale au niveau du vagin [SELYE, COLLIP et THOMPSON, 2097].

a) ACTION SUR LA CEINTURE PELVIENNE. — Dans la plupart des espèces de Mammifères, la ceinture pelvienne, tissu osseux et ligamenteux, subit, au moment de la parturition, des modifications de structure : résorption du tissu osseux, relâchement ligamenteux, qui facilitent le travail. La démonstration d'une intervention hormonale dans le déclenchement de ce phénomène n'a été faite, avec toute certitude, que chez le Cobaye (*Cavia domestica*) [HISAW, 1092] et le Saccophore (*Geomys bursarius*) [HISAW, 1091].

La résorption des os pubiens se produit, chez le Saccophore, sous l'influence de la folliculine [HISAW, 1091]; il en est de même du relâchement des ligaments pelviens chez le Cobaye; il semble, toutefois, dans ce cas, que la folliculine prépare l'action d'une hormone lutéinique [HISAW, 1092], différente de la progestine : la relaxine [HISAW, FEVOLD et MAYER, 1095; FEVOLD, HISAW et MAYER, 775, 776]; la réaction peut être obtenue chez le Cobaye mâle, castré et féminisé.

La folliculine peut à elle seule déterminer des modifications anatomiques de la symphyse chez le Cobaye [FREMERY, KOBER et TAUSK, 852; BROUHA, 263; TAPPER et HASLHOFER, 2241; BURROWS, 319], mais non sa mobilisation [HISAW, 1092; MOEHLE, 1652]; il est possible, en raison de l'importance des doses nécessaires, qu'il s'agisse d'une réaction hypophysaire.

b) RÔLE DE LA FOLLICULINE DANS LA MUCIFICATION VAGINALE. — FLUHMAN attribue à la folliculine le pouvoir de déterminer la mucification de l'épithélium vaginal (p. 22); DESCLIN [612] la rapporte, chez le Cobaye, à l'hormone lutéinique, et W. M. ALLEN et MEYER [65] obtiennent la mucification par l'action combinée de la folliculine et de l'hormone lutéinique.

2. Rôle de la folliculine dans le déclenchement du travail. — L'organisme maternel contient de la folliculine et le taux de cette hormone dans le sang s'élève progressivement jusqu'au moment de l'accouchement. D'autre part, on sait que la folliculine accroît la sensibilité du muscle utérin, en particulier vis-à-vis du principe ocytocique du lobe postérieur de l'hypophyse (p. 99). Ces deux faits suggèrent que l'intervention de la folliculine dans le déclenchement du travail est vraisemblable [REYNOLDS, 1935]. Les observations suivantes sont également en faveur de cette hypothèse :

1° Le taux de l'hormone folliculaire s'élève très sensiblement, au moins dans l'urine, peu avant l'accouchement [ARVAY, 101; RUNGE, HARTMAN et SIEVERS, 1994 (p. 186)].

2° L'étude de la nature de l'hormone éliminée au moment de l'ac-

couchement montre que des variations importantes se produisent à ce moment. Au 8^e mois de la grossesse, MARRIAN, COHEN et WATSON [1578], COHEN, MARRIAN et WATSON [437] trouvent de 3 à 22 milligrammes d'œstrone et d'œstrine combinées (insolubles dans l'éther) par 24 heures; tandis que l'hormone libre (soluble dans l'éther) ne représente que 1 p. 100 de folliculine totale; peu avant la parturition, la quantité d'hormone libre s'accroît brusquement aux dépens de l'hormone combinée. 48 heures après la parturition, le taux total est bas.

3^e La synergie entre l'ocytocine et la folliculine au cours de la grossesse peut être mise en évidence *in vivo* et *in vitro*.

La folliculine sensibilise, *in vivo*, l'utérus gravide à l'ocytocine [PARKES, 1810; ROBSON, 1966] et peut amener l'avortement [MARRIAN et NEWTON, 1584] (p. 241) même chez l'animal (Lapine) hypophysectomisé [ROBSON, 1967]. Cette action n'est pas immédiate, elle exige un certain temps de latence : 12-100 heures [BLAIR-BELL, DATNOW et JEFFCOATE, 191; JEFFCOATE, 1158; ROBINSON, DATNOW et JEFFCOATE, 1957].

L'administration de folliculine à la Lapine ovariectomisée détermine un degré de sensibilité à l'ocytocine semblable à celle qui existe à la mise-bas [ROBSON, 1963; 1964].

In vitro, la folliculine accroît le tonus et le rythme contractile de l'utérus du Rat en gestation; le principe gonadotrope se comporte comme un antagoniste [ARVAY, 100].

Mode d'action de la folliculine. — L'action de la folliculine dans le déclanchement du travail peut être directe ou indirecte [BLAIR-BELL et coll., 191].

Une action directe peut être recherchée, soit dans la congestion et le développement que l'hormone provoque sur la musculature utérine, soit dans le pouvoir ocytocique propre de l'hormone. Les deux premières actions jouent certainement le rôle de cause favorisante; il est peu vraisemblable qu'elles soient déterminantes. La folliculine exerce, *in vitro*, une action ocytocique qui a été retrouvée chez la Femme [ROBINSON et coll., 1957]. Une telle action ne peut pas être non plus déterminante, puisqu'elle s'exerce constamment.

Pour ces raisons, on est conduit à rechercher un mécanisme indirect. Celui-ci peut être trouvé dans une action synergique, par exemple vis-à-vis du principe ocytocique, ou dans une influence sur la sécrétion hypophysaire.

La réalité d'une action synergique n'est pas douteuse, comme on vient de le voir, mais si l'intervention du principe ocytocique dans le

mécanisme du travail est possible, il ne semble pas qu'elle se produise à l'état normal, si l'on en juge par les faits suivants :

1° Le sang de la Femme en travail ne contient pas de substance ocytotique [DONNET, 658].

2° La présence du lobe postérieur de l'hypophyse n'est pas nécessaire pour que l'accouchement se produise [ALLAN et WILES, 20 ; SMITH, 2173].

3° L'avortement folliculinique est difficile à réaliser chez la Femme, tant que le placenta est vivant ou que le fœtus se développe; la folliculine est inopérante, sauf dans les 2-3 premiers mois de la grossesse, même aux doses élevées, plus de 4 millions d'U. I. [ROBINSON et coll., 1957]. Au contraire, lorsque le fœtus est mort, la folliculine exerce une action favorable, extrêmement intéressante du point de vue thérapeutique, sur le déclenchement du travail (p. 325).

Il s'agit donc vraisemblablement d'une action hypophysaire; sur la nature de celle-ci, deux hypothèses au moins peuvent être proposées :

1° L'accroissement du taux de la folliculine inhibe la production d'hormone lutéinisante [REYNOLDS, 1931, 1932; BLAIR-BELL, DATNOW et JEFFCOATE, 191]; il provoque la sécrétion d'ocytocine [ROBINSON et coll., 1957; JORES et WITTERN, 1187], mais non celle de vaso-pressine [SCHOCKAERT et LEJEUNE, 2038].

2° A la suite de l'injection intra-veineuse de folliculine non purifiée, WHITEHEAD et HUDDLESTON [2380] constatent, chez le Chien, la présence, dans le liquide céphalo-rachidien, d'un principe ocytotique. Ce phénomène, toutefois, ne s'observe pas quand on injecte de la folliculine plus purifiée; la première préparation contiendrait donc une substance ocytotique. Cette constatation est à rapprocher de celle de BROUHA et SIMONNET [282], relative à la présence, dans le liquide folliculaire, d'un principe ocytotique différent de la folliculine.

3. Action sur le fœtus. — *a) DÉVELOPPEMENT DU FŒTUS.* — La folliculine exerce vraisemblablement une influence sur le développement du fœtus (cf. Influence de la folliculine sur le développement des prématurés, p. 328).

b) DÉTERMINISME DU SEXE. — L'hyperféminisation de la mère par la folliculine, avant l'accouplement, modifie la proportion des sexes dans la descendance. FELLNER [745, 746], expérimentant sur le Lapin, la Souris, le Cobaye, observe un accroissement du pourcentage des femelles; UHLMAN [2296] obtient des résultats analogues.

D'autres expérimentateurs constatent, au contraire, une augmentation du nombre des mâles. REIPRICH [1914, 1915], par implantation

d'ovaire, obtient, chez la Lapine, 139 mâles pour 100 femelles; GOSTIMIROVIC [931], chez des Souris ayant reçu, pendant une semaine, une demi-unité-Souris de folliculine, 132 mâles pour 100 femelles contre 108 mâles pour 100 femelles chez les Souris non traitées. KOCH [1274], chez la Chienne, avant traitement, obtient sur 30 portées de 142 jeunes, 65 mâles et 77 femelles, soit 45,8 p. 100 de mâles et 54,2 p. 100 de femelles; après traitement, 50 à 80 U. S. par jour, pendant les 7-12 jours qui précèdent l'accouplement, il compte, dans 21 portées de 106 jeunes, 57 mâles et 49 femelles, soit 53,8 p. 100 de mâles et 46,2 p. 100 de femelles.

Ce phénomène est d'interprétation difficile, on a suggéré que le développement de l'utérus pouvait favoriser la mobilité des spermatozoïdes femelles.

Nous étudierons plus loin (p. 210) le rôle de la folliculine dans l'hermaphrodisme.

CHAPITRE IV

MÉNOPAUSE

A. — MÉNOPAUSE NATURELLE

La ménopause est constituée par le temps de passage entre la parfaite régularité des règles et le moment où leur suppression devient définitive [VINAY, 2316]. L'établissement de cette aménorrhée s'accompagne de modifications qui portent sur toute l'économie : certaines sont définitives, ce sont les modifications morphologiques : disparition de caractères sexuels, conduisant la Femme à la vieillesse sexuelle; les autres sont temporaires, elles représentent les conséquences de l'adaptation de l'organisme à un nouvel équilibre endocrinien; elles sont la cause de l'âge critique et disparaissent quand l'aménorrhée devient définitive [cf. A. BINET, 181].

1. **Taux de la folliculine.** — Les troubles transitoires ne sont pas dus à la suppression de l'hormone folliculaire; ils sont, au contraire, contemporains d'une production exagérée et continue de folliculine. On peut, en effet, avec ZONDEK, distinguer, du point de vue hormonal, trois stades dans l'évolution de la ménopause.

Le premier stade, hyperhormonal ou hyperfolliculaire [ZONDEK, 2458], caractérisé par la présence d'un excès de folliculine dans l'organisme, correspond à l'aménorrhée hyperhormonale; le taux de la folliculinurie peut atteindre 200 U. S. par litre.

Le deuxième stade est caractérisé par la disparition de la folliculine urinaire : stade oligo-hormonal, oligo-folliculaire [ZONDEK, 2452].

Durant le troisième stade, la folliculine ne réapparaît pas, mais l'urine contient une quantité notable d'hormone gonadotrope.

L'élimination de folliculine persiste parfois longtemps après la ménopause : 5 U. S. chez une Femme de 61 ans [ZONDEK et EULER, 2485], 10 ans après la ménopause [ROBSON, 1971], 30 U. S. chez une Femme de 74 ans [ZONDEK et EULER, 2485]. De petites quantités de

folliculine ont été également dosées par OESTERREICHER [1768], KURZROK [1336], KEMP, SCHROEDER et PEDERSEN-BJERGAARD [1237]; FRANK [830] observe souvent une élimination cyclique. Inversement, le stade hyperhormonal peut manquer [HIRSCH, 1084; KURZROK, 1336].

2. *Signification des variations du taux de la folliculine.* — Le schéma de ZONDEK, bien que très théorique et trop rigide, répond cependant à de nombreux cas. En ce qui concerne la folliculine, il y a lieu de considérer une période durant laquelle le taux de folliculine est anor-



FIG. 11. — Élimination urinaire des hormones sexuelles au cours de la ménopause. (D'après ZONDEK.)

U. S., unités-Souris.

—— Folliculine.

— Hormone gonadotrope.

I, stade des cycles normaux. *M*, menstruation. — *II*, premier stade de la ménopause : stade hyperfolliculaire, utérus gros, ramolli ; le taux de folliculine peut s'élever à 1.000 U. S. ; possibilité du passage à la métropathie hémorragique. — *III*, deuxième stade de la ménopause : stade oligofolliculaire, troubles vaso-moteurs. — *IV*, troisième stade de la ménopause : stade d'hypersecrétion gonadotrope, atrophie utérine, atténuation des troubles vaso-moteurs.

malement élevé, d'une manière plus ou moins permanente, et une période durant laquelle il n'y a plus formation d'hormone.

L'élévation permanente du taux de la folliculine permet de rendre compte d'un certain nombre de troubles de la ménopause.

Nous étudierons ultérieurement le rôle de la folliculine dans la pathogénie des ménorragies et des métrorragies (p. 225) ; celles de la ménopause reconnaissent aussi une origine ovarienne [LAWSON-TAIT, 1404; FORGUE et MASSABUAT, 797; SCHROEDER, 2068; BÉCLÈRE, 150, etc.] ; elles sont causées par la production exagérée de folliculine, entrecoupée de chutes du taux sanguin de l'hormone ; elles correspondent donc non pas à un arrêt du fonctionnement ovarien, mais à un dérèglement de celui-ci.

On a rapporté les troubles vaso-moteurs aux variations du taux de la folliculine et, en particulier, à son excès [ZONDEK, 2452].

On observe, à la ménopause, un accroissement de la sensibilité à l'adrénaline chez la Femme sujette aux troubles vaso-moteurs cutanés (test de la mydriase par injection intra-veineuse d'adrénaline [HANNAN, 1000]). Ces troubles se produisent aussi chez les Rats ovariectomisés et sont curables par la folliculine [HANNAN, 999], par voie sous-cutanée ou orale.

OESTERREICHER [1767 a, 1768, 1770] trouve, au cours des manies et dépressions chez la Femme adulte, des éliminations très basses (10 à 16 U. S.). Par contre, dans les psychoses de la ménopause, il constate une augmentation d'élimination de la folliculine et de l'hormone gonadotrope. SAETHRE [2002] constate un parallélisme entre l'élimination intense de folliculine et d'hormone de maturation folliculaire au cours de ces psychoses. Le taux d'élimination folliculaire peut dépasser 400 U. S. par litre d'urine; il se rapproche de celui qui est observé pendant la grossesse. Dans 12 psychoses ménopausiques et post-ménopausiques, SAETHRE [2002] trouve une élévation d'élimination d'hormone dans 57 cas; 55 fois d'hormone gonadotrope seule, 3 fois d'hormone gonadotrope et d'hormone folliculaire, 2 fois d'hormone folliculaire seule.

La boulimie sexuelle de la ménopause pourrait être rapportée à une action exagérée de la folliculine, mais le facteur psychique intervient ici d'une manière trop puissante pour que la folliculine puisse être tenue pour seule responsable de cet état.

3. Origine de ces variations. — La folliculine trouvée pendant la ménopause spontanée provient, de toute évidence, de l'ovaire. Sa production irrégulière, massive, désordonnée, résulte d'une maturation folliculaire n'aboutissant pas ou rarement à l'ovulation. Ce trouble de fonctionnement dépend peut-être d'une anomalie ovarienne primitive, plus probablement, sans doute, du défaut d'interruption de l'action gonadotrope par défaut de formation d'hormone lutéinique.

Il est plus difficile d'interpréter les taux élevés de folliculine observés longtemps après la ménopause : à côté d'une origine ovarienne, une formation néoplasique peut être en cause [SCHÖEN, 2055].

B. — MÉNopause ARTIFICIELLE

Les symptômes de la ménopause artificielle (castration chirurgicale, rayons X ou radium) sont très voisins de ceux de la ménopause naturelle. Leur déterminisme rend bien compte de l'origine ovarienne des troubles observés pendant la ménopause spontanée [BROUHA, 264].

Cependant, quelques constatations d'interprétation difficile du point de vue hormonal doivent être mentionnées.

17 ans après hystérectomie, FRANK [830] trouve un cycle hématique de folliculine; KURZROK [1336] constate plus souvent l'absence de folliculine urinaire dans la ménopause artificielle que dans la ménopause naturelle.

L'urine de Femmes ovariectomisées peut renfermer de la folliculine en quantité importante. Sur 26 malades ayant subi, pour des raisons variées, l'ovariectomie double, LAROCHE, SIMONNET et HUET [1395] ont trouvé huit fois plus de 20 U. R. par litre, une fois 200 U. R. et trois fois 50 U. R. Les taux élevés se rencontrent surtout après la castration radiothérapique. Dans ce dernier cas la persistance de formations folliculaires atrétiques peut expliquer la production d'hormone (p. 63).

CHAPITRE V

SÉNILITÉ

La suppression de l'activité ovarienne entraîne une involution des voies génitales et de la glande mammaire. Le rôle de l'hypofonctionnement ovarien dans cette involution n'est pas douteux, mais si l'élimination de folliculine est très réduite durant la vieillesse, elle n'est cependant pas nulle (p. 194). Il y a lieu de remarquer que l'on trouve plus d'hormone femelle chez l'Homme âgé que chez la Femme âgée [OESTERREICHER, 1769]. La folliculine provoque, chez les animaux séniles, une réaction génito-mammaire analogue à celle que l'on observe chez les animaux ovariectomisés [STEINACH, HEINLEIN et WIESNER, 2208; STEINACH, KUN et HOHLWEG, 2211; LAQUEUR, HART et DE JONGH, 1379, 1380; SLONAKER, 2153]. Elle est parfois capable non seulement de déclancher l'œstrus, mais aussi de réactiver l'ovaire, même après une injection unique [ZONDEK, 2462; STEINACH, HEINLEN et WIESNER, 2208; STEINACH, KUN et HOHLWEG, 2211]; elle agit favorablement sur le pelage et l'anémie du Rat mâle sénile [KUN et BURCHARDT, 1326].

Il s'agit probablement d'une action hypophysaire, par remise en mouvement du système de corrélation hypophyso-ovarien.

La menstruation a pu être obtenue chez des Femmes âgées (80 ans), ménopausiques depuis 30 ans environ, par l'administration de doses appropriées de folliculine, 200.000 U. S.; avec ou sans hormone lutéinique, 50 U. L. [HUEBSCHER, 1132; LOESER, 1493].

Il y aurait lieu d'étudier les rapports de la sénilité sexuelle, de la sénilité somatique et psychique et de l'influence des hormones sexuelles. Nous ne possédons aucun document sur ce point.

TROISIÈME SECTION

FOLLICULINE ET HORMONE MALE

Le problème de l'action de la folliculine chez le mâle est important à divers points de vue. Il touche en effet à la question de la spécificité ou de l'ubiquité d'action des hormones sexuelles, et il ouvre sur la pathogénie de l'intersexualité et de l'hermaphrodisme d'utiles aperçus. Ce problème a été résolu de diverses façons. Pour les uns, la spécificité des hormones sexuelles est absolue [LOEWE, RAUDENBUSH et VOSS, 1512; LOEWE, VOSS, LANGE et WAEHNER, 1516; DODDS, GREENWOOD et GALLIMORE, 639; FELLNER, 752, 755; MOORE et PRICE, 1663; LAQUEUR, 1373, etc.]; pour d'autres, elles sont ambosexuelles : la folliculine pouvant exercer une action masculinisante, l'hormone mâle une action féminisante [FRATTINI et MAINO, 842; MAINO et FRATTINI, 1550; SKOWRON, 2147; KOREN-CHEWSKY, 1290; TUSQUES, 2295, etc.].

Nous nous limiterons à l'étude de l'action de la folliculine chez le mâle, laissant de côté l'influence réciproque de la masculine chez la femelle et, de ce fait, nous ne pourrons pas exposer dans sa totalité le problème tel qu'il se présente actuellement (1). Nous renvoyons à la première partie (p. 48) pour ce qui concerne les relations de structure entre les hormones mâles et les hormones femelles.

(1) Nous avons vu (pp. 89 et 102) que la folliculine était capable, chez le mâle, même entier, de déterminer le développement de la glande mammaire, et dans certains cas la lactation; nous ne reviendrons pas sur ces faits

CHAPITRE PREMIER

LA FOLLICULINE CHEZ LE MÂLE

1. *Présence de folliculine ou de principes œstrogènes chez le mâle.*

— *a) DANS LE SANG.* — Le sang de l'Homme contient un principe œstrogène [DOHRN, 643]; FRANK et GOLDBERGER [823] ont obtenu 7 fois sur 60 une réaction positive (au moins 25 U. R. par litre), mais il n'y a pas de variations cycliques [HIRSCH, 1085]; dans le sang de Taureau, MORRELL, MC HENRY et POWERS [1675] trouvent moins de 20 U. R. par kilogramme contre 90 chez la Vache ou la Truie; ZONDEK [2462] dose 500 U. S. par litre de sang d'Etalon. Pour ENGEL [701], ce principe n'aurait d'action que sur l'œstrus vaginal et serait d'origine épiphysaire.

b) DANS L'URINE. — L'urine de mâle (Homme, Cheval) contient toujours de la folliculine: 3 U. S. par litre [LOEWE, VOSS, LANGE et WAEHNER, 1516], 10 U. S. par litre [KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1238], 50 U. S. par litre [LAQUEUR, DINGEMANSE, HART et DE JONGH, 1377; LAQUEUR et DE JONGH, 1384; ENG, 696], 100 à 150 U. S. par litre [DINGEMANSE, 620; FREUD, DE JONGH, LAQUEUR et MUENCH, 861; ZONDEK, 2469; FEE, MARRIAN et PARKES, 737; LAQUEUR, DE JONGH et DINGEMANSE, 1389; DODDS, GREENWOOD et GALLIMORE, 639], 500 U. S. par jour [GLIMM et WADEHN, 916, 917]. On en trouve même chez l'Homme âgé: 10 U. S. par litre chez un Homme de 84 ans [ZONDEK et EULER, 2485], 10 à 25 chez des Hommes de 54 à 90 ans [OESTERREICHER, 1769]. ZONDEK [2471, 2473] a dosé 170.000 U. S. par litre d'urine d'Etalon, alors que, dans les mêmes conditions d'extraction, il en trouve seulement 100.000 chez la Jument pleine, 10.000 chez la Femme gestante, 200 chez la Jument vide, 30 à 200 chez la Femme en dehors de la grossesse. DEULOFEU et FERRARI [614] ont pu extraire, de l'urine d'Etalon, une substance cristallisée qui paraît entièrement identique à la folliculine retirée de l'urine de Femme ou de Jument [CARTLAND, MEYER, MILLER et RUTZ, 379; HAUSLER, 1040].

BREM et LEOPOLD [252] n'ont pas trouvé de pouvoir œstrogène dans des extraits urinaires (sans mention des doses correspondantes d'urine) chez deux Hommes normaux de 24 et 29 ans.

c) ORIGINE DE LA FOLLICULINE URINAIRE. — Il n'est pas vraisemblable que la totalité du pouvoir œstrogène trouvé dans l'urine d'Homme soit d'origine alimentaire; il est probable qu'elle provient du testicule, à partir duquel on peut préparer des extraits œstrogènes [BROUHA et SIMONNET, 283; DODDS, GREENWOOD et GALLIMORE, 639; LAQUEUR et DE JONGH, 1384; LAQUEUR, 1377; FELLNER, 741; MAZER et GOLDSTEIN, 1616; GLIMM et WADEHN, 916; CARMINATI, 374; MIGLIAVACCA, 1641; FEE, MARRIAN et PARKES, 737; COURRIER, 515; MAINO et FRATTINI, 1550]. CHAMPY [400] admet que le testicule des Oiseaux sécrète de la folliculine.

Il est difficile de préciser quelles sont, dans le testicule, les cellules formatrices de folliculine: COURRIER [515] trouve que le testicule du Verrat cryptorchide possède un pouvoir œstrogène égal à celui du testicule normal dans la même espèce.

BUTENANDT et KUDZUS [342] ont montré que la trans-dehydroandrostérone (androstènedione) et la testostérone déterminent la formation du canal vaginal chez la Rate impubère. Or, la trans-dehydroandrostérone se trouve dans l'urine de mâle et possède une action hormonale mâle [BUTENANDT et DANNENBAUM, 338]. Enfin, l'androstène-diol est œstrogène chez la Rate impubère [PARKES, 1814] et il détermine l'hypertrophie de l'utérus et du vagin chez la Rate ovariectomisée [KORENCHEWSKY, DENNISON et SIMPSON, 1294].

Ces problèmes doivent être étudiés au moyen de substances définies sinon leur interprétation est difficile et ne permet pas de tirer de conclusion utile [DOHRN, 643; LOEWE, 1498].

2. *Action de la folliculine chez le mâle.* — a) TESTICULE. — L'ensemble des résultats obtenus avec le liquide folliculaire et les extraits plus ou moins purifiés, sur les mâles de diverses espèces animales de laboratoire, permet de conclure à une action inhibitrice de la folliculine sur le développement du testicule, sa migration dans les bourses et l'établissement de la spermatogénèse [FELLNER, 741, 752; HERRMANN et STEIN, 1066; STEINACH et KUN, 2209; TRUFFI, 2275; LAQUEUR, 1366; MAURIZIO, 1611; MOORE et PRICE, 1663, 1664; WADE et DOISY, 2330; NEUMANN, 1716, 1719; LIPSCHÜTZ, 1459; SPENCER, GUSTAVSON et D'AMOUR, 2193; REIPRICH, 1916; SCHOELLER et GEHRKE, 2049; KORENCHEWSKY et DENNISON, 1291; WEHEFRITZ et GIERHAKE, 2361; HALPERN et D'AMOUR, 986; PEPE et VACCA, 1835].

Les adultes sont, d'une manière générale, bien moins sensibles que les jeunes [BUGBEE et SIMOND, 300; LAQUEUR, HART et DE JONGH, 1379, 1380; BORCHARDT, DINGEMANSE, DE JONGH et LAQUEUR, 218]; les faibles doses sont inefficaces [NEUMANN, 1716, 1717; KORENCHESWKY et DENNISON, 1291] et pourraient même exercer une action stimulante sur la spermatogénèse [CARMINATI, 374; PIGHINI et DELFINI, 1852]. Nous ne pensons pas qu'il faille interpréter dans ce sens l'expérience de GEREB [895], qui a obtenu l'accélération de la spermatogénèse chez le Souriceau mâle avec l'urine de Femme gestante portée pendant une à deux minutes à 100°; l'hormone gonadotrope a pu ne pas être détruite dans ces conditions.

Le Rat serait très sensible, bien que l'involution provoquée ne soit pas définitive [GOLDING et RAMIREZ, 923]. Une action prolongée (6-8 mois) et intense (0,65-32,5 γ d'hydrate de folliculine, 1,65-6,6 γ de folliculine) ne diminue pas la fécondité du Rat, et le poids des testicules et des glandes accessoires est équivalent, rapporté à 100 grammes de poids corporel, à celui des témoins [WADE et DOISY, 2332].

Chez le Lapin jeune, des doses élevées, 20.000 à 100.000 U. I., déterminent l'atrophie du testicule et l'arrêt de la spermatogénèse [LACASSAGNE, 1349, 1351], sans qu'il y ait cependant destruction de la lignée spermatogénique. Avec des doses plus faibles, bien que la spermatogénèse ne soit pas entravée, le sperme n'est pas fécondant. Ce fait suggère que la folliculine exerce une action sur la composition du liquide spermatique.

Chez la Souris, les fortes doses ne déterminent pas de lésions des testicules ou des voies excrétrices; cependant, les sujets traités sont inféconds [ALLANSON, 21; LACASSAGNE, 1348]. Toutefois, les fortes doses administrées pendant de longues périodes, 6 à 16 semaines, peuvent entraîner l'atrophie du testicule [BURROWS et KENNAWAY, 322]. C'est à cette action que certains auteurs [LAQUEUR, 1368; NEUMANN, 1715] attribuent la régression du fœtus vers le 8^e mois de la grossesse.

BURROWS [320] obtient par l'application par voie cutanée, prolongée plusieurs mois, d'équiline, de dihydrofolliculine, d'hydrate de folliculine, le développement des cellules de LEYDIG et leur infiltration graisseuse; l'hyperplasie peut être telle que l'épithélium séminifère disparaît.

Chez le Cobaye impubère, rendu cryptorchide, BRATIANO et BANO [249] empêchent le développement du tissu interstitiel, avec des doses relativement faibles de folliculine (250 à 500 U. S.); chez l'adulte, ils déterminent la régression de ce tissu.

BURROWS [321] a étudié systématiquement les effets d'un certain

nombre de principes œstrogènes en application cutanée : folliculine, éther méthylrique, dihydrofolliculine, hydrate de folliculine, équiline, équiléline, 9.10. dihydroxy. 9.10. di. n-propyl. 9.10. dihydro. 1.2.5.6. dibenzanthracène. Il constate que leur action est limitée aux tissus qui font partie de l'appareil reproducteur ou apparentés à lui (glande mammaire), ou qui sont des restes de canaux de MÜLLER. Ces modifications épithéliales sont représentées par l'arrêt du fonctionnement, l'hyperplasie, la métaplasie et la kératinisation, la suppuration. L'ordre de sensibilité est le suivant : glande de coagulation, vésicules séminales, prostate; la métaplasie débute par des foyers isolés qui s'étendent progressivement. La suppuration se produit surtout dans les zones où la métaplasie est la plus lente à se manifester.

KORENCHEWSKY et DENNISON [1293] observent que les divers lobes prostatiques du Rat castré répondent d'une manière un peu différente aux injections de folliculine. Peu marquées dans le lobe ventral et les lobes latéraux, les modifications sont accentuées dans le lobe central et les lobes dorsaux. Dans le lobe central, on observe un accroissement du tissu fibreux et, à un moindre degré, du tissu musculaire. L'épithélium est inchangé; dans le lobe dorsal, les modifications sont du même ordre que dans la glande de coagulation, métaplasie de l'épithélium, développement du tissu musculaire et fibreux.

b) VOIES GÉNITALES. — L'action de la folliculine sur les voies génitales mâles a donné lieu à de nombreux travaux qui ne sont pas concordants. Ces divergences tiennent peut-être à l'emploi de substances insuffisamment purifiées ou aux modalités de l'administration de l'hormone : dose totale, répartition dans le temps, ou encore à l'inégale sensibilité des espèces étudiées. Il est souvent impossible de donner une interprétation de ces faits (1).

(1) Un bon nombre de résultats expérimentaux ayant été obtenus sur la Souris mâle, il est utile de rappeler la constitution des glandes uro-génitales dans cette espèce. Il faut distinguer : 1° les glandes dérivées du canal déférent : vésicules séminales et glandes ampullaires; 2° les glandes de l'urètre : glandes prostatiques, glandes de COWPER, glandes urétrales; 3° les glandes dérivées de l'épiderme : glandes préputiales. La prostate comprend elle-même des formations glandulaires multiples, constituant, de chaque côté, deux lobes postérieurs (supérieurs et inférieurs) dorsaux [DEANESLY et PARKES, 604] et un lobe antérieur. Chacune de ces glandes prostatiques présente des particularités histologiques, la structure du lobe antérieur différant beaucoup de celle des lobes postérieurs; ces derniers s'abouchent, par leurs conduits excréteurs, sur la paroi latérale de l'urètre, au niveau des canaux éjaculateurs [DISSELHORST, 632]. KORENCHEWSKY et DENNISON [1293] distinguent cinq lobes : un ventral, antérieur, le plus développé en avant de l'urètre et de la vessie; un central contenant surtout les canaux excréteurs de glandes génitales, deux latéraux, un postérieur ou dorsal en arrière des canaux des vésicules séminales.

Prostate. — L'administration répétée de folliculine provoque une hypertrophie de la prostate due à une métaplasie épidermoïde de l'épithélium [JONGH, 1170, 1171, 1176; BURROWS et KENNAWAY, 322; COURRIER, 522; PARKES et ZUCKERMANN, 1827]. Cette hypertrophie n'est pas inhibée par l'administration de vitamine A [JONGH, 1174]; elle disparaît quand on cesse le traitement [BURROWS, 317].

Ces modifications peuvent être rapprochées de celles qui sont observées chez le fœtus avant la naissance et de celles qui sont de règle chez l'Homme âgé [BURROWS, 317].

L'hypertrophie est localisée aux lobes postérieurs qui subissent tout d'abord une régression [LACASSAGNE, 1346], les parties antérieures et latérales réagissent peu [JONGH et DESSAU, 1178]. La métaplasie débute à partir de cellules profondes « intercalées comme un coin entre le pied de deux cellules cylindriques. Ces cellules pourvues d'un noyau irrégulier très chromatique arrivent, en se multipliant, à constituer une couche continue d'éléments polyédriques à noyau ovoïde, à cytoplasma encore peu abondant, mais dans lequel l'imprégnation argentique révèle la formation de très fines fibrilles. Des divisions par mitose augmentent rapidement le nombre de ces cellules, dont les plus anciennes grossissent et sont progressivement repoussées vers l'intérieur du tube, refoulant elles-mêmes les cellules cylindriques, qui deviennent globuleuses et irrégulières. Cependant, dans les éléments qui forment désormais un véritable corps muqueux de MALPIGHI, les fibrilles épidermiques prennent leur aspect et leur disposition caractéristiques. La kératinisation des plus anciennes cellules pavimenteuses commence, tandis que les cellules cylindriques tombent dans la lumière glandulaire et s'y lysent : un épithélium corné, pavimenteux, stratifié, a totalement remplacé l'épithélium cylindrique » [LACASSAGNE et VILLELA, 1357].

On s'explique ainsi que plusieurs expérimentateurs aient observé, outre l'atrophie des vésicules séminales, l'atrophie de la prostate [STEINACH et KUN, 2209; BORCHARDT, DINGEMANSE, DE JONGH et LAQUEUR, 218; MOORE et PRICE, 1664]. Pour DE JONGH, l'hypertrophie prostatique serait due à un dysfonctionnement hypophysaire par dysorchidie.

L'hypertrophie des lobes prostatiques peut être telle qu'elle provoque la réduction de la lumière des vésicules séminales [FREUD, 857, 858], la compression de l'urètre et la rétention d'urine, l'hydronéphrose et l'hydro-pyônéphrose [LACASSAGNE, 1346; BURROWS et KENNAWAY, 322]. Le mécanisme de cette compression ne relève pas seulement d'une pathogénie prostatique, car les lésions se retrouvent aussi chez la femelle. On observe en effet, aussi bien chez le mâle que chez la femelle, la métaplasie épidermoïde des petites glandes péri-uré-

trales [BURROWS, 317; LACASSAGNE, 1353]. En outre, l'épithélium vésical participe à cette métaplasie; LACASSAGNE [1353] observe en effet une véritable néoformation de tissu épithélial au niveau du dôme vésical, néoformation qui se produit aussi bien vers l'intérieur de la vessie que vers le chorion; LACASSAGNE pense qu'il s'agit là d'une manifestation locale d'une propriété générale de la folliculine vis-à-vis de l'épithélium, au contact duquel elle reste suffisamment longtemps.

Vésicules séminales. — LACASSAGNE [1346], LACASSAGNE et VILLELA [1357], BURROWS et KENAWAY [322], DAVID et DE JONGH [597], KORENCHEWSKY et DENNISON [1291] observent l'atrophie des vésicules séminales; FRATTINI et MAINO [841], LAQUEUR, FREUD et DE JONGH [1378], FREUD [858], DAVID, FREUD et DE JONGH [596], obtiennent avec la folliculine cristallisée, le développement de ces glandes chez le Rat mâle, impubère ou castré, tandis qu'avec des extraits ovariens, nous avons, au contraire, observé leur atrophie; les glandes de coagulation subissent facilement la métaplasie sous l'influence de la folliculine [JONGH et DESSAC, 1178]. Pondéralement, l'effet de la folliculine serait même plus intense que celui de l'androstérone : par exemple, 10 γ de folliculine font passer le poids des vésicules séminales de 6 à 40 milligrammes, tandis que la même dose d'androstérone le fait passer de 6 à 14 milligrammes [TSCHOPP, 2280]; mais la folliculine n'empêche pas l'atrophie des vésicules séminales, qui suit la castration [HOUSSAY, GIUSTI et LASCAÑO-GONZALEZ, 1125].

L'hypophysectomie préviendrait en partie l'action de la folliculine sur les vésicules séminales [JONGH, 1175]. Chez le Rat castré, l'injection de folliculine provoque le développement des vésicules séminales; ce développement porte sur les fibres musculaires et surtout sur le tissu conjonctif qui devient fibreux particulièrement dans la paroi des vésicules et non dans la capsule; l'épithélium n'est pas modifié [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1293].

Toutefois, administrée chez le Cobaye mâle castré, conjointement avec les extraits antéhypophysaires, la folliculine non seulement prévient la régression des crochets péniers, mais provoque une nouvelle poussée de ces productions; elle ramène aussi l'épithélium des vésicules séminales à l'état normal; on n'observe, par contre, dans ces conditions, aucune action sur la prostate [MOSZKOWSKA, 1680].

Les réactions des glandes annexes des voies génitales peuvent expliquer, par les modifications de la qualité des sécrétions constitutives du liquide spermatique, l'infécondité du Lapin mâle traité par la folliculine, chez lequel, cependant, la lignée spermatogénique n'est pas

supprimée et dont le sperme contient des spermatozoïdes normaux [LACASSAGNE, 1349].

La glande de coagulation n'est pas modifiée chez le Rat entier [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1293]; chez le Rat castré, elle est hypertrophiée dans toutes ses parties (tissu conjonctif, tissu musculaire, épithélium) [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1293].

Autres parties du tractus génital mâle. — L'épididyme et les canaux déférents ne paraissent pas répondre à l'action de l'hormone femelle [LACASSAGNE, 1351]; on peut cependant observer des transformations dans le tissu conjonctif de l'ampoule du canal déférent [HERINGA et DE JONGH, 1060]. La folliculine favorise le développement des glandes préputiales du Rat mâle entier, elle agit beaucoup plus chez le Rat mâle castré [FREUD, 857, 858; DAVID et DE JONGH, 597]; elle inhibe le développement du gland chez le Cobaye [FELLNER, 753]. Pour KORENCHEWSKY et DENNISON [1291], elle est sans action.

Sous l'action de la folliculine, chez le Singe mâle impubère, le revêtement épithélial des reliquats müllériens, *veru montanum*, utricule prostatique, subit une métaplasie épidermoïde analogue à celle que présente l'épithélium vaginal de la femelle folliculinisée; il en est de même de l'urètre pénien [COURRIER et GROS, 522]. La folliculine produit, chez le petit Babouin mâle castré, l'œdème et la congestion de la région périnéale [DOHRN, HOHLWEG et SCHOELLER, 648; COURRIER et GROS, 521].

3. Hormone mâle et hormone femelle, antagonisme ou synergie. — La notion d'un antagonisme entre l'hormone mâle et l'hormone femelle, généralement acceptée, ne paraît pas entièrement exacte [FRAENKEL et FELS, 803; LAQUEUR, 1366].

Certains faits sont en faveur d'un antagonisme. Ainsi, la greffe ovarienne ne prend que chez le mâle privé au moins d'un testicule et elle ne détermine l'hypertrophie mammaire, chez le Cobaye mâle, que si celui-ci est castré [HOUSSAY, GIUSTI et LASCAÑO-GONZALEZ, 1125]; de même, pour certains [MOORE et PRICE, 1663], l'administration de folliculine n'a d'effet sur les vésicules séminales que si le mâle est castré; les résultats sont discordants en ce qui concerne la prostate : absence d'action [MOORE et PRICE, 1663], persistance de l'action [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1291]. LIPSCHÜTZ [1443, 1474, 1475] a insisté sur ces phénomènes et en a bien étudié le conditionnement qu'il a énoncé dans la « loi du déverrouillement ».

D'une manière générale, la folliculine exerce une action stimulante spécifique sur les fibres musculaires lisses de tout l'appareil génital

mâle, surtout chez les sujets castrés. Cette action est inhibée par les injections d'hormone mâle [JONGH, 1177]; il y aurait, de ce fait, une certaine analogie fonctionnelle entre l'hormone mâle et la progestine.

Mais, d'autre part, les deux hormones peuvent coexister dans un même organisme mâle ou femelle.

On peut extraire, de l'urine de Femme gestante ou non, une quantité d'hormone mâle égale ou même supérieure à celle que l'on retire de l'urine d'Homme [KOCH, 1272; LOEWE, VOSS, LANGE et WÄHNER, 1516] et, inversement, on trouve de l'hormone folliculaire chez le mâle (pp. 68 et 256). Dans ces cas, il ne paraît pas y avoir d'antagonisme, mais on ne peut évidemment pas parler de synergie.

Des faits de synergie ont été constatés entre l'hormone mâle et la folliculine chez les Rongeurs [KORENCHEWSKY et DENNISON, 1292]; le même phénomène s'observe dans l'action sur la crête du Chapon [SCHOELLER et GEHRKE, 2048], avec l'androstérone synthétique [TSCHOPP, 2280]. COURRIER et GROS [522] obtiennent, chez le Singe mâle impubère, l'hypertrophie des vésicules séminales et de la prostate et la rapportent au développement de la musculature lisse.

WAGENEN [2335], ZUCKERMANN [2492], décrivent, chez le Singe mâle impubère, l'absence d'action sur l'épithélium sécrétoire, l'hypertrophie musculaire portant sur les vésicules séminales, à moindre degré sur la prostate, l'action de kératinisation sur l'utricule prostatique.

Inversement, l'hormone mâle favorise l'action de la folliculine (œstrone) sur l'utérus de la femelle ovariectomisée; elle accroit aussi l'action favorisante que la folliculine exerce sur l'involution du thymus chez les femelles ovariectomisées [KORENCHEWSKY, DENNISON et SIMPSON, 1293].

Pour ces raisons, certains considèrent la folliculine comme une co-substance de l'hormone mâle [FREUD et MUNCH, 862; OVERHOLSER et NELSON, 1787; KORENCHEWSKY, DENNISON et SIMPSON, 1293; JONGH, 1176].

KORENCHEWSKY, DENNISON et SIMPSON [1293] estiment que l'antagonisme entre la folliculine (œstrone) et l'hormone mâle (androstérone et androstéronediol) est moins net que la synergie; ils observent seulement, par l'administration combinée des deux hormones, une diminution du pouvoir de l'andostérone à réduire l'hypertrophie de la musculature chez le mâle et les femelles castrés.

Le problème se complique du fait que les divers principes œstrogènes ne possèdent pas, quantitativement, la même action sur les voies génitales mâles [DAVID, FREUD et DE JONGH, 596].

D'une manière générale, la folliculine, l'acétate et le benzoate exercent une action marquée sur les fibres musculaires ; la *prostate* est cependant bien moins influencée par la folliculine que par l'hormone mâle.

Les *vésicules séminales* ne sont pas modifiées par l'équiline, le benzoate de folliculine, l'éther monométhylque de l'hydrate de folliculine ; elles sont légèrement influencées par la folliculine, le corps de MARRIAN, l'équiline et, très fortement, par l'équiline réduite, dihydro-folliculine, son monobenzoate et son acétate. Le *tissu péri-urétral* répond surtout à la folliculine et au benzoate de dihydrofolliculine ; il réagit peu à l'équiline et à l'hydrate de folliculine. Les *glandes préputiales* répondent bien au benzoate de dihydrofolliculine.

L'ensemble du problème demande donc de nouvelles recherches ; on peut, actuellement, suggérer les remarques suivantes.

S'il existe une interaction entre les deux hormones, il est peu vraisemblable qu'elle soit directe, la structure des hormones sexuelles n'étant pas en faveur d'une neutralisation chimique. Une synergie ne pourrait être comprise que par la transformation d'une hormone dans l'autre qui se produirait soit dans le sang, soit dans certains tissus, par exemple dans les glandes sexuelles. Il est plus vraisemblable que le phénomène est périphérique, il peut se réaliser dans les glandes sécrétrices ou au niveau des formations réceptrices.

Formations sécrétrices. — Les fait d'inhibition du développement testiculaire sous l'influence de la folliculine, l'action plus marquée de la folliculine chez le mâle castré, sont en faveur d'une action sur les cellules sécrétrices ; toutefois, il faut remarquer que la folliculine exerce une action analogue sur le follicule de DE GRAAF ; peut-être alors faudrait-il rapporter ce phénomène non à une action directe sur la glande sexuelle elle-même, mais à une action indirecte d'origine hypophysaire.

Formations réceptrices. — Il est plus vraisemblable que l'antagonisme ou la synergie s'exercent au niveau de tissus sensibles. Dans ces conditions, il y aurait lieu de rechercher si certains tissus sont plus sensibles que d'autres à la folliculine, indépendamment du sexe : fibres musculaires, épithélium, d'après leur origine embryologique ; si des variations de sensibilité ne s'observent pas suivant l'ordre dans lequel les actions hormonales s'exercent par analogie avec ce que l'on sait de l'interaction de l'hormone du corps jaune et de l'hormone folliculaire.

Il est encore difficile de répondre à ces questions, surtout si l'on ne

discute pas préalablement l'action propre de l'hormone mâle chez le mâle.

La folliculine n'exerce que peu d'action chez le Rat mâle entier; au contraire, chez le Rat castré, elle provoque des altérations pathologiques portant sur les vésicules séminales, certains lobes de la prostate et surtout sur la glande de coagulation : développement du tissu conjonctif, hyperplasie de l'épithélium. Ces altérations ne se produisent pas si l'on a administré simultanément de l'hormone mâle [KOREN-CHEWSKY et DENNISON, 1292]. L'action de la folliculine chez le mâle n'est normale que quand l'hormone mâle exerce simultanément son action.

CHAPITRE II

FOLLICULINE ET HERMAPHRODISME

OISEAUX. — DANTCHAKOFF [582, 583, 584, 586, 587], WOLFF et GINGLINGER [2427, 2428, 2429], KOZELKA et GALLAGHER [1297], WEHEFRITZ et GIERHAKKE [2360], ont montré qu'il était possible d'influencer le développement des organes génitaux de l'embryon de Poulet par l'administration de folliculine, et d'obtenir un pourcentage de femelles d'autant plus élevé que le traitement était plus précoce et plus intense.

L'introduction d'hormone folliculaire dans le sac allantoïdien, le 4^e jour d'incubation, entraîne le développement de l'appareil génital femelle, chez tous les embryons traités. L'ovaire et l'oviducte se forment à gauche, tandis qu'à droite on observe un appareil génital mâle rudimentaire, comme chez un embryon femelle. Tout se passe comme si l'hormone introduite inhibait l'évolution de la glande mâle et ne laissait se développer que la formation gonadale gauche, la seule qui se transforme en ovaire [DANTCHAKOFF, 582, 584, 586].

Une des conditions principales du déterminisme du phénomène est le degré de développement atteint par l'embryon au moment de l'administration d'hormone. C'est avant le 7^e jour que les résultats sont constants, avec 250 U. I.; au 12^e jour, une dose massive est inefficace : le moment limite correspond donc à la deuxième poussée des organes génitaux de l'embryon femelle normal. En faisant varier les conditions expérimentales, WOLFF et GINGLINGER [2430] ont obtenu tous les types possibles d'intersexués. Ces résultats vérifient la théorie du déterminisme cyclo-sexuel de P. ANGEL, suivant laquelle un gonocyte primitivement indifférent s'oriente vers l'un ou l'autre sexe suivant les conditions de milieu dans lesquelles il se trouve [WOLFF et GINGLINGER, 2427].

Histologiquement, la glande droite offre la structure d'un testicule; la glande gauche est, suivant les cas, un ovo-testis ou un ovaire typique. Dans le premier cas, la région médullaire est différenciée en tubes séminaux, la corticale en ovaire; dans le second, la région corticale est très développée, la région médullaire est plus ou moins réduite.

La structure des voies génitales est en rapport avec celle des glandes sexuelles [WOLFF et GINGLINGER, 2428, 2429, 2431]. Mais, inversement, l'hormone mâle, administrée dans les mêmes conditions, est impuissante à modifier la répartition des sexes ; les raisons de cette différence d'action restent hypothétiques [DANTCHAKOFF, 583, 584] ; il est possible qu'il s'agisse simplement d'une question de dose.

Le mécanisme du phénomène reste obscur. La féminisation provoquée, chez le mâle génétique, par une dose unique de folliculine, est transitoire et le sexe mâle reprend ses droits quand l'action féminisante cesse [WOLFF, 2426 ; WOLFF et GINGLINGER, 2432 ; DANTCHAKOFF, 585].

D'autre part, les récepteurs tissulaires acquièrent vite une résistance très accentuée vis-à-vis de l'action d'une hormone hétérologue. Chez l'embryon de 4 jours, l'action est facile ; chez celui de 10 jours, elle est à peine marquée [DANTCHAKOFF, 587]. Jusqu'au 4^e-5^e jour, la cellule germinale de l'ébauche testiculaire se trouve encore logée dans l'épithélium coelomique ; plus tard, elle émigre dans la profondeur de l'organe. A ce moment, la folliculine agit sur des cellules qui ont déjà contracté des relations avec le tissu médullaire, relations qui sont caractéristiques du sexe mâle. Elle peut alors déterminer la prolifération de l'épithélium coelomique, mais elle ne peut plus amener la cellule génitale mâle à rompre ses corrélations, conformes à sa constitution génétique et déjà établies avec le tissu médullaire. Le phénomène est de même nature, ou plus exactement, l'interprétation est du même ordre que dans l'action de l'hormone mâle sur la cellule germinale femelle ; ici, l'hormone ne peut rompre les corrélations de la cellule germinale femelle avec l'épithélium coelomique, corrélations conformes à la constitution génétique du sujet.

DANTCHAKOFF a recherché si les cellules germinales du testicule sont nécessaires pour que l'action de la folliculine s'exerce. En irradiant l'embryon par les rayons X, les cellules germinales sont tuées, mais les ébauches gonadiques n'en poursuivent pas moins leur organisation, conformément au sexe génétique de l'embryon. Dans ces conditions l'injection de folliculine exerce encore son action, indépendamment des cellules germinales, qui ne paraissent ainsi constituer qu'un épiphénomène, une réaction secondaire et non un élément indispensable de la chaîne des transformations sur lesquelles la folliculine agit ; la cause des effets que l'hormone produit sur différents tissus devrait donc être recherchée dans l'inégale sensibilité des tissus récepteurs.

La folliculine, substance chimiquement définie, analogue à l'une des formes de l'hormone trouvée chez les Mammifères à tissus homochromosomiques, est donc capable, chez un embryon mâle à tissus chro-

mosomiques, d'exercer une action analogue à celle que l'on observe dans les conditions naturelles sur les tissus hétérochromosomiques de l'embryon de sexe femelle.

Il y a lieu de remarquer que ces expériences prouvent simplement que l'hormone femelle est capable de développer les caractères sexuels féminins, en favorisant l'évolution du tractus génital femelle. Que cette hormone inhibe le développement de la glande et des voies génitales mâles par cette action antimasculine, cela est possible; elle ne modifie pas initialement le déterminisme du sexe.

MAMMIFÈRES. — L'administration de folliculine chez le Lapin mâle impubère inhibe le développement des organes génitaux externes, mais ne prévient pas l'apparition, à leur époque normale, des manifestations de l'instinct sexuel [LACASSAGNE, 1351]. Elle inhibe peu le développement des parties du tractus génital qui sont d'origine wolffienne; elle accentue celui des voies müllériennes, tout en exerçant une action frénatrice sur le développement du testicule.

FRAZIER et WU [843] obtiennent la féminisation du Lapin par l'injection quotidienne de 20 à 60 U. R. de folliculine pendant six mois et plus; ils observent le développement des mamelons et l'hypertrophie des mamelles, l'atrophie des testicules, qui remontent dans le trajet inguinal, la réduction du pénis, le développement du pelage et du repli cutané du cou, l'indifférence vis-à-vis des femelles.

A l'opposé de ces résultats, il est curieux de remarquer que les fortes doses de folliculine qui circulent dans l'organisme de l'Étalon ne paraissent exercer aucune action antimasculine dans cette espèce, alors qu'elle en possède une chez le Cobaye ou le Lapin.

KUN [1323, 1324] a étudié la manière dont les mâles peuvent être féminisés par le benzoate de folliculine. Des Rats mâles castrés ou non reçoivent des doses croissant jusqu'à 100.000 U. S. Dans ces conditions, on voit apparaître des phénomènes du rut observés chez les femelles et, plus spécialement, le réflexe de lordose, c'est-à-dire l'ensellure du dos. Ce réflexe apparaît chez les castrés au bout de 48 heures environ; la dose limite active est de 50 U. S. Chez les Rats non castrés, le réflexe n'apparaît qu'après un temps de latence plus prolongé et avec des doses plus élevées (200 U. S.). Cette différence peut être attribuée à l'action antagoniste du testicule. Les animaux entiers ainsi traités peuvent être considérés comme des hermaphrodites qui possèdent aussi bien la capacité sexuelle du mâle que les tendances de la femelle. Il s'agit d'hermaphrodites psychiques, dont la réaction dépend du partenaire. Avec des doses plus élevées d'hormone, la puissance sexuelle mâle finit par disparaître et les manifestations sexuelles féminines

seules persistent; on observe alors les effets qui sont obtenus chez les animaux castrés.

L'ensemble de ces faits montre que les caractères sexuels, chez la femelle, sont sous la dépendance de la folliculine; il est par conséquent vraisemblable que les variations du taux de cette hormone, à divers âges, interviennent comme agent de féminisation, qu'elle soit produite dans l'organisme ou artificiellement introduite.

La présence de folliculine chez le mâle normal et, inversement, de masculine chez la femelle normale, la similitude de structure de l'hormone mâle et de l'hormone femelle, rendent vraisemblable l'idée d'une mutation de l'une à l'autre de ces hormones dans l'organisme.

On pourrait admettre que, dans les deux sexes, l'hormone mâle serait synthétisée à partir des substances encore inconnues, dérivées du cholestérol, et ensuite transformée en hormone femelle. La différenciation sexuelle dépendrait seulement de la régulation de ces processus métaboliques.

La forte surproduction d'hormone folliculaire est observée chez l'Étalon pendant la période d'activité sexuelle, c'est-à-dire lorsqu'il y a production d'hormone mâle; l'organisme rendrait immédiatement inactif cet excès de sécrétion hormonale, en le transformant en hormone femelle, qu'il élimine aussitôt. L'hormone mâle serait donc une étape dans la formation de l'hormone femelle.

QUATRIÈME PARTIE

ROLE DE LA FOLLICULINE DANS LA PATHOGÉNIE DE CERTAINES AFFECTIONS

REMARQUES PRÉLIMINAIRES

La folliculine peut être la cause de troubles pathologiques lorsque son action est insuffisante ou, au contraire, lorsqu'elle est excessive. Nous n'admettons pas l'existence de variations qualitatives de sa nature (dysfolliculinisme).

Le défaut d'action folliculinique peut tenir à une *hyposécrétion* : absence de formation ovarienne, agénésie ou ablation chirurgicale, défaut de développement ou de réactivité de l'appareil folliculaire (hypofolliculinisme primitif); défaut de stimulation antéhypophysaire (hypofolliculinisme secondaire), à un *excès d'élimination*, à un *défait d'utilisation* par les tissus récepteurs.

L'excès d'action folliculinique peut tenir à une *hypersécrétion* ou à un *défait d'utilisation* ou *d'élimination*.

L'un ou l'autre de ces processus peuvent se faire sentir à des âges divers de l'existence, d'une manière permanente, d'une manière temporaire ou intermittente. Ils limitent leurs effets au tractus génito-mammaire ou intéressent en même temps que lui, ou même encore indépendamment de lui, d'autres tissus, d'autres appareils.

Parmi ces derniers, les glandes endocrines sont particulièrement importantes à considérer, car, dans l'enchaînement des causes et des effets, il faut essayer de discerner les troubles qui dérivent directement de l'action folliculinique de ceux qui sont la conséquence du

déséquilibre secondaire causé dans le système endocrinien par l'excès ou le défaut d'hormone.

D'une manière générale, on peut attribuer un rôle au défaut d'action folliculinique dans l'absence de puberté et la puberté tardive, l'infantilisme ovarien, les aménorrhées primitives ou secondaires, l'insuffisance mammaire, la stérilité, les manifestations de la ménopause, certains troubles endocriniens.

L'excès d'action folliculinique peut intervenir dans la puberté précoce, certaines aménorrhées, les ménorragies et les métrorragies, la stérilité, l'avortement, certains troubles endocriniens.

Nous examinerons également ce qu'il faut penser de l'influence de la folliculine dans la pathologie du mâle et dans la pathogénie du cancer.

CHAPITRE PREMIER

TROUBLES PRÉPUBÉRAUX ET PUBÉRAUX

Les conséquences d'un excès ou d'un défaut de sécrétion folliculaire au cours de la période de développement influencent ce que l'on est convenu d'appeler la fonction végétative de l'hormone folliculaire, c'est-à-dire l'évolution des voies génitales et de la glande mammaire.

Les voies génitales et la glande mammaire ne présentent, durant la période prépubérale, qu'un développement minime, qui contraste d'ailleurs avec celui du reste du soma; mais ce repos n'est pas dû à l'incapacité des tissus à se développer: la crise génitale du nouveau-né, phénomène qui peut être considéré comme quasi physiologique, en est une preuve, les faits de puberté précoce en sont une autre. C'est donc l'absence de l'agent stimulant qui est la cause du sommeil génital de la période prépubérale; c'est seulement quand cet agent exercera son action que la puberté se déclenchera, précoce ou tardive dans son apparition, normale ou anormale dans son évolution.

1. **Puberté précoce.** — La puberté précoce est facile à obtenir expérimentalement par l'administration de folliculine. Les observations de ce genre sont nombreuses, précises et concordantes. Elles ont été rapportées plus haut (p. 152). La puberté précoce expérimentale est caractérisée par le fait que, si l'excitation hormonale est ménagée, l'ovaire reste indifférent et que le tractus génital revient au repos si celle-ci s'éteint. La puberté naturelle s'installe alors, à une époque et dans des conditions qui ne paraissent pas différentes de celles qui s'observent chez les animaux témoins.

Les exemples de puberté précoce spontanée ne sont pas exceptionnels dans les espèces domestiques. On cite des cas de gestation chez des Génisses qui têtent encore; on rapporte aussi des exemples de manifestations précoces de l'instinct sexuel, caractérisées par des ébauches du geste du coït chez le jeune Chien à la mamelle. Ces manifestations relèvent vraisemblablement d'une excitation hormonale transmise par le lait maternel, elles disparaissent après le sevrage.

Les observations de puberté précoce ne sont pas rares dans l'espèce humaine. BOUCHUT [228] en rapporte de très typiques sur des fillettes de trois ans; BENNETT [156] sur une fillette de quatre ans [cf. GRANCHER et COMBY, 939]. Le développement des glandes mammaires et celui du système pileux sont également accentués; le développement somatique, par contre, est variable; lorsqu'il est marqué, il est vraisemblable qu'il s'agit d'une puberté hypophysaire. En tout cas, l'équilibre ou la dysharmonie entre le développement sexuel et le développement corporel, pose le problème de l'interaction des hormones anté-hypophysaires entre elles et avec la folliculine, problème qui dépasse de beaucoup celui du rôle de cette hormone dans l'apparition des signes extérieurs de la puberté.

A côté de ces cas, complexes dans leur pathogénie, ceux qui sont en rapport avec le développement de tumeurs ovariennes (sarcomes en général), formatrices de folliculine, sont d'interprétation plus aisée.

POLANO [1864, 1865] rapporte le cas d'une fillette précocement développée qui était porteuse d'un sarcome de l'ovaire. L'injection de la sérosité provenant de la tumeur a provoqué, chez une Souris impubère, un développement considérable de l'appareil génital. NEURATH [1726] observe plusieurs exemples de puberté précoce associée à la présence de sarcome ovarien. RENDU et POUZET [1922] ont signalé un cas de menstruation précoce chez un sujet porteur d'un séminome de l'ovaire. Dans six cas opérés et ayant survécu, ELTERICH [687] a observé l'arrêt de la menstruation et l'atténuation des signes de la puberté. FRANK [813] décèle la présence de folliculine dans l'urine, parfois avec une allure cyclique, dans des cas de tumeurs malignes de l'ovaire; l'élimination d'hormone cesse après l'intervention.

Les tumeurs du cortex surrénal peuvent aussi représenter une cause de puberté précoce; elles conduisent cependant plutôt au virilisme.

On a également proposé l'hypothèse d'une action épiphysaire, avec d'autant plus de vraisemblance que cette glande, dans l'espèce humaine, renferme de la folliculine en quantité notable [SAPHIR, 2011] (p. 133).

Dans les cas où il y a menstruation, l'activité folliculaire paraît être analogue à celle que l'on observe chez l'adulte. Chez une fillette de trois ans, réglée depuis l'âge de six mois, FRANK [813] a constaté une élimination cyclique de folliculine et, chez une fillette de six ans, il a pu déceler un taux de folliculine comparable à celui que l'on trouve chez la Femme adulte.

2. Puberté tardive. — On peut inférer des résultats expérimentaux rapportés plus haut (p. 152) que l'insuffisance ou le retard du dévelop-

pement des voies génitales relève avant tout d'un défaut de sécrétion de folliculine.

Celui-ci peut être provoqué par l'inertie ovarienne secondaire à un défaut de stimulation hypophysaire ou à un infantilisme ovarien primitif lié à une aplasie de l'ovaire, frappé au moment du développement des follicules primordiaux. L'évolution ultérieure, la réponse à l'intervention thérapeutique, sont évidemment bien différentes dans l'un ou l'autre de ces cas.

3. *Troubles mentaux de la puberté.* — Les névroses, l'épilepsie, l'hystérie, la chorée, les impulsions, les fugues sont fréquentes à l'époque de la puberté.

LAIGNEL-LAVASTINE [1359], dans un rapport au XIII^e Congrès des aliénistes et neurologistes (Dijon, 1908), écrit : « La coïncidence de la confusion mentale avec la puberté plus ou moins troublée, marquée de symptômes d'insuffisance ovarienne, la disparition de la psychose à caractère toxique après opothérapie ovarienne, permettent de soutenir qu'à la puberté la sécrétion interne du corps jaune retentit sur l'état mental. » Il est évident qu'à la lumière de nos connaissances actuelles, il faudrait faire intervenir non seulement un trouble de la sécrétion lutéinique, mais aussi une exagération de la sécrétion folliculaire, anarchique, sans ovulation ni lutéinisation.

CHAPITRE II

ROLE DE LA FOLLICULINE DANS LE DÉTERMINISME DES TROUBLES DE LA MENSTRUATION

A. — AMÉNORRHÉES

Nous avons montré plus haut (p. 172) comment l'on pouvait comprendre le rôle de la folliculine dans le déterminisme de la menstruation. Nous avons adopté la théorie d'ALLEN, dans laquelle la diminution du taux de la folliculine est le facteur déterminant de l'hémorragie utérine; nous avons admis que cette variation du taux hormonal n'agissait probablement pas directement sur l'utérus, mais déclenchait une réaction hypophysaire génératrice de la sécrétion de l'hormone menstruogène. D'autre part, nous avons insisté sur le fait que l'hémorragie utérine pouvait se produire sur un utérus ayant atteint des états de développement très différents les uns des autres : hémorragie d'ovulation et hémorragie anovulaire ne comportant pas de phase lutéinique et se produisant dans un utérus présentant seulement les modifications de la phase folliculaire; hémorragie menstruelle vraie se produisant dans un utérus ayant subi à la fois l'action de l'hormone folliculaire et celle de l'hormone lutéinique.

Comme il est, le plus souvent, impossible de distinguer cliniquement ces diverses hémorragies, leur interprétation pathogénique est difficile; les dosages d'hormone folliculaire et gonadotrope dans le sang et dans l'urine apporteront des indications utiles à cette interprétation.

Du point de vue hormonal, on peut distinguer trois sortes d'aménorrhées [FRANK, 812; FRANK et coll., 830; SIEBKE, 2120; ZONDEK, 2456, 2460] :

1° Aménorrhées dans lesquelles le taux sanguin et le taux urinaire de l'hormone étant constamment bas, il n'y a pas de cycle de production et d'élimination.

2° Aménorrhées dans lesquelles le cycle sanguin reste normal ou

subnormal, mais dans lesquelles l'élimination urinaire est réduite; les maxima persistent, mais sont atténués.

3° Aménorrhées dans lesquelles le cycle sanguin n'est pas décelable, tandis que l'élimination urinaire est élevée d'une manière presque permanente (aménorrhées hyperhormonales).

1° Les *aménorrhées sans cycle sanguin et urinaire* de folliculine correspondent cliniquement aux aménorrhées primitives ou à certaines aménorrhées secondaires; elles sont dues à la diminution, ou à la suppression de la formation de folliculine.

Ce défaut de sécrétion hormonale relève de l'agénésie ovarienne ou de l'insuffisance du stimulus gonadotrope hypophysaire.

Les troubles du développement ovarien ne sont pas toujours secondaires; l'infantilisme ovarien, au contraire de l'infantilisme hypophysaire, ne devient apparent qu'au moment de la puberté; il s'accompagne soit d'un arrêt du développement du squelette, soit d'une croissance exagérée des os longs; on peut observer aussi le défaut de développement de la ceinture pelvienne, l'arrêt de développement du larynx, l'absence de poils pubiens, etc. Dans les cas frustes d'hypofonctionnement ovarien, la taille est généralement normale; il peut cependant exister un léger excès de développement des os longs, qui s'oppose à l'arrêt de développement du type hypophysaire [MAZER et GOLDSTEIN, 1916, cf. p. 222].

Il n'y a aucune difficulté à comprendre dans ces cas que l'absence d'action folliculaire entraîne l'aménorrhée; il est inutile d'insister sur la pathogénie hormonale de ce trouble qui est évidente.

Il ne semble même pas que l'on puisse faire intervenir dans ces hypoplasies un défaut de réaction du tissu utérin lié à une insuffisance de développement somatique préalable, puisque l'expérience montre qu'à la naissance, les voies génitales peuvent répondre à la stimulation hormonale (p. 152).

De nombreuses causes peuvent supprimer définitivement ou temporairement la maturation folliculaire; les unes relèvent d'une insuffisance de la sécrétion hypophysaire, d'autres sont essentiellement locales, ovariennes.

L'importance des premières n'est pas douteuse. ROWE et LAWRENCE [1986] observent 34 fois l'aménorrhée ou la dysménorrhée sur 68 Femmes atteintes d'hypopituitarisme; dans la plupart de ces cas, il y a retard du développement sexuel. MEAKER [1923] a démontré l'existence de troubles hypophysaires 16 fois sur 26 cas de stérilité endocrinienne. MAZER et ANDRUSSIER [1915], dans 66 cas de troubles menstruels, ont constaté l'existence de troubles hypophysaires dans 43 cas.

Parmi les causes locales ovariennes, on peut citer les troubles circulatoires causés par la rétroversion; les infections chroniques ascendantes du col, qui ne touchent pas nécessairement l'endomètre, sont occasionnellement capables de cheminer par les lymphatiques des annexes du myomètre; l'infection peut atteindre l'ovaire et déterminer la sclérose de l'albuginée, entraînant l'impossibilité de la rupture folliculaire et provoquant la formation de kystes [STURMDORF, 2228].

Le lieu d'action de certaines causes bien connues n'est pas encore déterminé. C'est le cas des infections générales aiguës ou chroniques, de la sous-alimentation et des carences de vitamines; en ce qui concerne les agents toxiques dont le rôle est expérimentalement bien démontré (fluor, thallium, nicotine), il est possible qu'ils agissent sur le tissu ovarien lui-même.

2° La pathogénie des *aménorrhées à cycle sanguin normal* ou subnormal avec élimination urinaire réduite est plus difficile à interpréter.

On peut admettre que dans ces cas l'ovulation n'a pas lieu; la maturation folliculaire contemporaine de la formation de folliculine ne se produit pas d'une manière complète pour l'une des raisons invoquées dans le cas précédent ou que l'utérus ne répond pas [HEIM, 1053].

Ces formes constituent un stade préliminaire des aménorrhées du premier type. Mais elles peuvent aussi conduire aux aménorrhées du type suivant, selon l'évolution du trouble de la maturation folliculaire.

3° Les *aménorrhées hyperhormonales* correspondent à une production presque permanente de folliculine, qui, fait remarquable, ne s'accumulerait pas dans le sang [MAZER et GOLDSTEIN, 1616]; il y aurait une sorte de diabète rénal folliculinique [FRANK, 812].

En voici, d'après ZONDEK [2456], une observation chez une Femme aménorrhéique depuis trois mois, dont l'urine contient 250 U. S. de folliculine par litre, mais pas d'hormone gonadotrope. Un curetage montre une muqueuse utérine en état d'hyperplasie accentuée, ne présentant pas de processus sécrétoires, donc n'offrant pas l'aspect prémenstruel. La laparotomie montre un ovaire gauche sain, ne présentant ni follicules en évolution, ni corps jaune. L'ovaire droit ne montre pas de corps jaune; il est porteur d'un kyste folliculaire du volume d'un œuf de poule, renfermant 60 centimètres cubes de sérosité. L'examen biologique de ce liquide montre qu'il contient 3 U. S. par centimètre cube, taux normal d'après ZONDEK, dans un follicule en imminence de rupture. Huit jours après l'intervention, on ne trouve plus de folliculine dans l'urine. SIEBKE [2118] a observé un cas d'aménorrhée analogue.

Il faut également ranger parmi les aménorrhées hyperhormonales

celles qui sont concomitantes d'un taux élevé de la folliculine sanguine [BROUHA et SIMONNET, 279], mais qui ne s'accompagnent pas d'élimination cyclique d'hormone par l'urine [ALLEN et BAKER, 37].

L'interprétation de la pathogénie de cette forme d'aménorrhée est complexe, car elle conduit à plusieurs systèmes d'hypothèses encore mal étayés.

On peut admettre qu'à l'état normal, la production de la folliculine subit des variations parallèles à celles qui sont observées dans le sang; le faible taux sanguin, l'absence d'élévation prémenstruelle dans le cas de l'aménorrhée hyperhormonale, conduisent à penser que la production de folliculine, sans être nécessairement excessive, est relativement continue. Le taux élevé et la permanence de l'élimination urinaire renforcent cette manière de voir que l'on peut tenir pour vraisemblable.

On peut trouver l'origine ovarienne de cette sécrétion dans l'atrésie folliculaire ou dans la dégénérescence kystique ovarienne.

On sait que l'*atrésie*, quelle qu'en soit l'origine, s'accompagne d'une sécrétion folliculaire insuffisante pour provoquer des modifications utérines; il n'y a pas de différence entre l'action folliculaire initiale d'un follicule qui subit l'atrésie et celle d'un follicule qui évolue normalement [SIEBKE, 2122].

La *dégénérescence kystique* peut se présenter sous l'aspect de microkystes nombreux, ou d'un gros kyste solitaire. Les petits kystes ont un contenu incolore ou légèrement teinté; ils contiennent de la folliculine, produite par les cellules de la granulosa.

Les gros kystes folliculaires ne sont pas rares chez la Femme. Ils contiennent de la folliculine (p. 61), ils exercent une action inhibitrice sur l'évolution des follicules en voie de maturation (p. 100) et c'est à leur présence que ZONDEK [2456, 2468] rapporte certaines *aménorrhées hyperhormonales*.

L'évolution de ces troubles peut se faire vers le retour à la normale. Tant que les cellules thécales sont actives, la production de folliculine se poursuit; si, pour une raison quelconque, pression intrakystique, suppression d'action antéhypophysaire, les cellules de la granulosa dégèrent, la production de folliculine cesse et l'on peut observer le retour de la menstruation : l'hémorragie, dans ce cas, étant parfois anormalement intense.

Mais si la sécrétion de folliculine persiste, on peut observer les conséquences de l'hyperfolliculinisme, qui se révélera principalement au niveau de l'utérus par la dégénérescence glandulo-kystique (p. 227) et pour certains par la fibromatose (p. 253).

AMÉNORRHÉE DE LACTATION. — Le mécanisme de cette aménorrhée est inconnu. Elle peut tenir à l'absence d'ovulation, à la persistance de corps jaune, ou à l'élimination continue de folliculine par le lait [BROUHA et SIMONNET, 279; WINTER, 2395] (p. 79).

B. — HYPOMÉNORRHÉE

Les règles régulières, mais peu abondantes, peuvent se produire sur un utérus normalement préparé, ne subissant pas une désintégration suffisante liée vraisemblablement à un défaut de sécrétion de folliculine durant les derniers jours du cycle menstruel.

Dans certains cas, le curetage révèle que l'endomètre n'a pas les caractères du premenstruum; il peut s'agir, dans ces cas, de menstruation anovulaire.

C. — OLIGOMÉNORRHÉE

Il n'y a pas lieu, du point de vue hormonal, d'établir une distinction tranchée entre l'aménorrhée et l'oligoménorrhée; les mêmes causes agissent dans les deux cas, c'est une question de degré.

L'oligoménorrhée peut être la conséquence d'un défaut de maturation folliculaire portant sur un ovaire, au seuil de la déficience, ou au contraire, à un défaut de maturation portant sur un ovaire par ailleurs normal, par exemple par persistance d'un corps jaune. Dans les deux cas, la conséquence sur l'hémorragie menstruelle est la même.

On sait que la persistance du corps jaune peut être produite expérimentalement, par l'irritation du col; irritation mécanique, irritation par coït infécond. Dans ces cas, le taux d'hormone gonadotrope dans le sang est élevé, mais la réaction de grossesse est négative.

D. — DYSMÉNORRHÉE

La pathogénie de la dysménorrhée doit faire une place, à côté de l'obstruction mécanique, de l'hypoplasie, des facteurs psychiques, de l'état général, à des facteurs endocriniens que NOVAK et REYNOLDS [1759] ont étudiés expérimentalement.

REYNOLDS [1928, 1929] examine, *in vivo*, les réactions motrices du muscle utérin (p. 98). Il constate que l'activité utérine dépend du taux de la folliculine et qu'elle est inhibée par l'hormone gonadotrope

employée à des doses qui sont inactives sur l'ovaire. Pour NOVAK et REYNOLDS [1759], WITHERSPOON [2409], la douleur de la dysménorrhée serait due à la contraction utérine provoquée par la suppression de l'action inhibitrice du corps jaune vis-à-vis d'un excès de folliculine. On a objecté que cette manière de voir était en désaccord avec l'absence de douleurs dans les hémorragies utérines dues à un excès de folliculine.

La dysménorrhée s'accompagne souvent de phénomènes congestifs qui sont, eux aussi, sous la dépendance de la folliculine. La douleur peut aussi être en rapport avec une hyperexcitabilité des filets nerveux sympathiques [CHRISTOVA, 418] dépendant de l'influence de la folliculine sur les cellules des ganglions nerveux (p. 23) ; KENNEDY [1243] attribue la douleur à des lésions dégénératives des cellules du ganglion de FRANKENHAUSER.

E. — MÉNORRAGIES, MÉTRORRAGIES, HYPERPLASIE ENDOMÉTRIALE

La fréquence, l'abondance, la durée des hémorragies utérines, sont parfois accentuées au point de constituer un état pathologique grave. Ces troubles relèvent de causes variées (1), mais certaines d'entre elles sont représentées par un dérèglement des facteurs hormonaux qui interviennent dans la menstruation normale; c'est pourquoi nous les examinerons ici.

Il semble, à la lumière des faits d'observation et d'expérience rapportés à propos du mécanisme de la menstruation, qu'il ne faille pas considérer l'état anatomique de l'endomètre et l'hémorragie comme liés entre eux d'une manière absolue. Toutefois, il existe entre le fonctionnement ovarien, la structure de la muqueuse utérine et l'hémorragie, aussi bien dans les circonstances normales que pathologiques, des rapports qui dépassent de beaucoup ceux de la concomitance fortuite.

LAWSON-TAIT [1404] (1879), rapporte trois observations dans lesquelles l'ablation d'ovaires, légèrement augmentés de volume et scléro-kystiques, fut suivie de l'arrêt d'hémorragies importantes. Il fut tellement frappé de ces faits qu'il pensa que les hémorragies des fibromes utérins pouvaient être sous la dépendance des formations kystiques de l'ovaire.

En 1898, CASTAN [382] écrit : « Donc, que l'ovaire soit lésé ou troublé dans son fonctionnement, si la sécrétion devient plus abon-

(1) Cf. BÉCLÈRE [149, 150], TURPAULT [2294].

dante, au phénomène physiologique, la menstruation, va succéder le phénomène pathologique, la métrorragie. »

En 1899, BOUILLY [231] crée le terme de « métrorragies d'origine ovarienne » ; il met en évidence la fréquence de la coïncidence, à la puberté, entre l'état kystique de l'ovaire et les métrorragies.

Le rôle de l'ovaire dans les hémorragies devint un fait bien acquis après les travaux de KAHLDEN [1200], WALLART [2342], FORGUE et MASSABUAU [797], CULLEN [554], SEITZ, COHEN, RUNGE, DE SINETY, NAGEL, d'autres encore, qui tous insistent sur les lésions de l'appareil folliculaire, et surtout après les recherches de SCHROEDER [2063, 2068] qui prouvent d'une manière satisfaisante que la cause fondamentale de l'hyperplasie glandulo-kystique et de la « métropathie hémorragique de l'endomètre » (1) réside dans la présence de follicules ne subissant pas l'évolution lutéinique. La présence de corps jaunes est en effet exceptionnelle [NOVAK et MARTZLOFF, 1758; BABES, 119, 120; SHAW, 2110], comme BRENNKE [253] l'avait noté dès 1882. Les ovaires contiennent ou un kyste solitaire ou de nombreux petits kystes réalisant une ovarite scléro-kystique bilatérale [NOVAK, 1748, 1751; GEIST, 882; FLUHMAN, 791; BABES, 119; SHAW, 2110; RECEK, 1906; CHILD, 412, 413; GRAVES, 942; COTTE, 489; MUNZESHEIMER, 1690; VIOLET, 2319; MOIROUD, 1657; TIETZE, 2257].

A ces troubles ovariens correspondent généralement des lésions caractéristiques de la muqueuse utérine. Elle est œdématisée, épaisse, villose, hyperplasiée et présente des néoformations glandulaires d'aspect adénomateux [LAMY, 1360; DOLÉRIS, 657; RICHELOT, 1941; NICOLAU, 1735; SCHROEDER, 2064; NOVAK, 1746; MEYER, 1626, 1627, 1629; HITSCHMAN et ADLER, 1101, etc.]. WITHERSPOON [2404, 2406, 2407] a récemment apporté des documents statistiques, portant sur 275 cas, qui montrent l'association fréquente de l'hyperplasie de l'endomètre à la transformation scléro-kystique de l'ovaire.

Dans ces conditions, l'hypothèse d'un trouble ovarien à l'origine de ces lésions utérines est devenue classique [SCHROEDER, 2061; GRAVES, 942; BURCH, WILLIAMS, WOLFE et CUNNINGHAM, 311; GEIST, 883] et l'on s'accorde actuellement à admettre qu'un fait fondamental domine la pathogénie des métrorragies, qu'il s'agisse des métrorragies de la jeune fille, des métrorragies de l'âge adulte ou des métrorragies préménopausiques et ménopausiques : c'est l'influence d'une production excessive, dans son intensité et dans sa durée, d'hormone folliculaire [SÉGUY, 2087].

Il est possible de reproduire expérimentalement les lésions de l'hy-

(1) Métrite parenchymateuse, endométrite hémorragique ou métrite hémorragique, endométrite fongueuse, endométrite villose, endométrite polypeuse, endométrite glandulaire, métrostaxis, hyperplasie endométriale.

perplasie glandulo-kystique par l'administration répétée de folliculine. L'expérience faite chez les petits animaux, Cobaye, Rat, Souris, donne généralement des résultats positifs [BURCH, WILLIAMS et CUNNINGHAM, 310; BURCH, WILLIAMS, WOLFE et CUNNINGHAM, 311; BURCH, WOLFE, et CUNNINGHAM, 312; WOLFE, CAMPBELL et BURCH, 2421; FLUHMANN, 791; SIMPSON, 2145; TIETZE, 2257, 2258; GIORNELLI, 903; LACASSAGNE, 1354; BURCH et BURCH, 313; BURCH, PHELPS et WOLFE, 309]. Les résultats négatifs de SPIWACK [2198] tiennent probablement à l'emploi de trop faibles doses d'hormone. Ces lésions ont été obtenues chez la Lapine [CLAUBERG, 421; LACASSAGNE, 1352; PIERSON, 1845], mais elles ne s'observent pas en cas de rut prolongé [BÜTTNER et WIENERT, 360]. Il faut moins de folliculine pour obtenir chez le Cobaye la dégénérescence glandulo-kystique de l'utérus que la réaction vaginale [SIMPSON et BURCH, 2145].

ZUCKERMAN et MORSE [2495] obtiennent l'hyperplasie glandulo-kystique utérine, chez la Guenon castrée ou entière, ayant reçu de 21.000 à 33.000 U. R. de folliculine.

L'administration de fortes doses de folliculine, 750.000 U. S., chez une Femme de 29 ans ovariectomisée, a déterminé, dans la muqueuse atrophiée, des modifications rappelant celles de l'hyperplasie glandulo-kystique [DAMM, 573]; KAUFMANN [1220] a obtenu des résultats analogues avec 6.000.000 d'U. I.

Expérimentalement, des transformations utérines analogues peuvent être obtenues par des modifications de l'état ovarien : réduction de la masse ovarienne [WOLFE, PHELPS et CLEVELAND, 2425; BURCH, WOLFE et CUNNINGHAM, 313; WOLFE, BURCH et CAMPBELL, 2420], castration unilatérale [HATERIUS, 1031; EMERY, 689].

L'hypothèse d'une influence anormale de la folliculine est en accord avec les faits d'observation anatomo-pathologiques rappelés plus haut.

On peut en effet rapporter l'origine d'une hyperproduction de folliculine à l'existence de kystes folliculaires dont le contenu est souvent riche en hormone : 1.000 U. R. par litre en moyenne [COTTE et PALLOT, 494; ALLEN, PRATT, NEWELL et BLAND, 57; ZONDEK, 2461] dans les tumeurs ovariennes à cellules de la granulosa [KLINKENBERG, 1263] ou à cellules thécales [MELNICK et KANTER, 1625].

Les résultats des dosages de folliculine sanguine et urinaire sont d'interprétation plus délicate.

SIEBKE [2119] dose 50 U. S. par litre de sang, même pendant la période d'aménorrhée consécutive à l'ablation de la muqueuse, alors que, normalement, il n'obtient pas de réponse œstrale avec 40 centimètres cubes de sang. MC CLELLAN, PHELPS et BURCH [1535], FRANK [812], observent aussi l'élévation du taux de la folliculine sanguine;

cependant, lorsque la métropathie dure pendant plusieurs semaines, on ne trouve plus de folliculine, comme si la sécrétion se tarissait [SIEBKE, 2119, 2122 ; FRANK, 812 ; MAZER et GOLDSTEIN, 1616]. Dans l'urine, SCHUSCHIANA [2074] trouve 100 U. S. de folliculine avant et pendant la métrorragie, ainsi qu'au cours de l'aménorrhée consécutive au curetage; FRANK [830] dose jusqu'à 7.000 U. S. par litre d'urine; MC CLELLAN, PHELPS et BURCH [1535] observent une élimination urinaire constante. PROUST, MORICARD et RODIER [1885] dosent 800 U. I. pendant l'hémorragie, 100 après l'ablation de l'ovaire et de la trompe droite; MAZER et HOFFMANN [1617] ne trouvent pas de folliculine en quantité anormale dans l'urine.

Le mécanisme de l'hémorragie n'est pas entièrement expliqué par l'action de la folliculine, l'hyperplasie endométriale n'est pas toujours liée à l'hémorragie.

D'une part, la dégénérescence kystique ovarienne peut en effet s'accompagner d'aménorrhée, bien que l'utérus présente lui-même une réaction du type glandulo-kystique. ZONDEK [2474] en rapporte un cas typique : il s'agit d'une jeune fille de vingt ans, atteinte d'aménorrhée primaire, dont les organes génitaux et l'utérus sont bien développés et chez laquelle on dose 400 U. S. de folliculine par litre d'urine. La laparotomie montre un ovaire droit, petit, ne présentant ni follicule ni corps jaune, et un ovaire gauche porteur d'un follicule kystique contenant 120 U. S. de folliculine. Le curetage utérin décèle l'existence d'une muqueuse épaisse du type glandulo-kystique. D'autre part, les lésions d'hyperplasie du type « fromage de gruyère » (Swiss cheese) ne sont pas constantes dans les hémorragies [MC CLELLAN, PHELPS et BURCH, 1535]. La situation est, dans ce cas d'hémorragie pathologique, analogue à celle de l'hémorragie menstruelle : l'état de l'endomètre n'est pas la cause primitive de l'hémorragie.

Il est difficile d'admettre que les lésions nécrotiques, dont la muqueuse hyperplasiée est le siège et qui sont dues de toute vraisemblance à l'action de la folliculine, soient la cause de l'hémorragie. L'intervention d'un facteur hypophysaire est vraisemblable [JEFFCOATE, 1160; FLUHMAN, 789; KING, 1252; HOFBAUER, 1103]. Il est difficile de dire s'il est secondaire aux altérations ovariennes, ou si, au contraire, il les provoque. Nous avons vu, à propos de la menstruation (p. 178), que les variations du taux de la folliculine pouvaient être tenues pour responsables de l'hémorragie; il peut en être de même dans le cas de métrorragies; d'autre part, HOFBAUER [1104] a réussi à obtenir, chez le Cobaye, des modifications utérines hyperplasiques par implantation d'antéhypophyse ou injection d'extraits hypophysaires. KING [1252] tient aussi l'hypophyse comme la cause principale de l'hyperplasie

endométriale. Peut-être ne s'agit-il là que d'une réaction secondaire due à l'excitation ovarienne. On a également proposé l'hypothèse d'un déséquilibre entre l'action du principe gonadotrope et celle du principe lutéinisant.

D'autres processus ont été invoqués pour expliquer les hémorragies. A côté du défaut de ponte ovulaire entraînant, par la suppression de la fonction inhibitrice que le corps jaune exerce sur l'évolution des follicules primordiaux, la dégénérescence scléro-kystique, COTTE [487] fait intervenir une influence nerveuse : vaso-dilatation utérine réflexe d'origine ovarienne. On n'expliquerait pas, dit COTTE, par la théorie hormonale exclusive, les hémorragies déterminées au cours d'une laparotomie, par des tractions exercées sur les filets nerveux qui innervent l'utérus. Les expériences de LERICHE et STRICKER [1426] viennent à l'appui de cette thèse : la section du nerf présacré chez la Chienne détermine, en effet, une vaso-dilatation utérine toujours très accusée.

Le fait essentiel dans les métrorragies est donc l'absence d'ovulation; le follicule, au lieu de se rompre, continue à se développer; l'ovule meurt, mais les cellules de la granulosa restent actives; un ou plusieurs kystes folliculaires sont formés. Durant ce temps, l'endomètre est soumis, d'une manière continue, à l'action de la folliculine, il prend l'aspect classique de l'*hyperplasie endométriale*. Après une période d'aménorrhée plus ou moins longue, l'hémorragie commence, provoquée elle-même par la dégénérescence des cellules sécrétrices.

L'hémorragie utérine, à quelque moment et dans quelque condition qu'elle se produise, peut être considérée comme relevant d'une influence hypophysaire. Mais le déclenchement de cette réaction hypophysaire est le plus souvent la conséquence d'une production exagérée de folliculine, laquelle peut provoquer simultanément, au niveau de l'utérus, des réactions morphologiques caractéristiques. Toutefois, ces réactions utérines ne sont pas nécessaires pour que l'hémorragie se produise, elles ne sont d'ailleurs pas suffisantes pour la provoquer.

POLYMÉNORRHÉE. — Il est impossible dans l'état actuel de donner avec sécurité une interprétation hormonale des *polyménorrhées*, mais il est vraisemblable que les remarques qui viennent d'être exposées à propos des métrorragies, sont applicables dans leurs grandes lignes.

Les ménorragies par *insuffisance folliculinique* sont moins fréquentes; elles s'accompagnent d'un infantilisme génital plus ou moins marqué. Les hémorragies sont régulières, abondantes, de longue durée (8-10 jours); elles se produisent sur un utérus petit (3-5 millimètres) atonique, à plis musculaires rares, noyés dans le tissu conjonctif, à endomètre mince, fragile [ULRICH, 2298].

MÉTRITE DÉCIDUIFORME. — On tend à isoler, dans le groupe des ménorrhagies essentielles, une forme spéciale, la métrite déciduiforme, cliniquement caractérisée par des règles abondantes, prolongées, un suintement sanguin presque ininterrompu et rebelle à tout traitement médical. Anatomiquement, elles sont définies par la transformation déciduale de la muqueuse utérine; l'hyperplasie rappelle ici la caduque à cellules cuboïdes et cylindriques claires de la muqueuse d'un début de grossesse, tandis que la métropathie hémorragique se traduit par une hyperplasie glandulaire simple. BULLIARD et DOUAY [304] estiment que le sérum des sujets atteints de cette affection contient une grande quantité d'hormone congestivante (hormone lutéinique) et une très faible quantité de folliculine.

Dans l'ensemble, il faut reconnaître que les troubles de la menstruation relèvent rarement d'un trouble ovarien primitif, l'origine hypophysaire est très fréquente, ainsi que le montre la statistique suivante, empruntée à MAZER et GOLDSTEIN [1616].

TROUBLES MENSTRUELS CLASSÉS D'APRÈS LEUR ÉTIOLOGIE

	Nombre de cas	Hypo- physe	Trouble ovarien primitif	Hypo- thyroïdie	Divers
Aménorrhée	42	29	5	0	8
Oligoménorrhée.....	43	29	4	3	7
Hypoménorrhée	12	6	2	0	4
Ménorragie	32	8	2	3	19

F. — TROUBLES DIVERS

TENSION PRÉMENSTRUELLE. — De nombreuses Femmes éprouvent, au cours des deux semaines qui précèdent la menstruation, des troubles généraux, nerveux et vasculaires, non accompagnés de symptômes génitaux. Ces troubles disparaissent spontanément dès le début (1-6 heures) de l'apparition du flux menstruel.

FRANK [811] a observé, dans cet état, un taux élevé d'hormone dans le sang; il obtient des réponses positives alors que, à la période correspondante du cycle, chez des sujets normaux, les réponses sont négatives; d'autre part, l'élimination urinaire est faible (200-300 U. S.).

Semaine du cycle menstruel	Dose essayée (cm ³ de sang)	Intensité de la réponse	
		Sujet normal	Tension
1 ^{re}	40	0	+ +
2 ^e	40	0	+ + + +
3 ^e	30	0	+ + +
4 ^e	20	+	+ + + +

Il y a donc, à la fois, défaut d'élimination et taux sanguin élevé.

Cet état n'est pas déclenché chez un sujet normal par l'injection de fortes doses de folliculine. On ne l'observe pas non plus quand de fortes doses de folliculine sont présentes dans le sang, mais que l'élimination urinaire est normale, par exemple dans le cas de tumeurs de la surrénale [FRANK et coll., 830].

La non élimination urinaire est-elle la cause des troubles ou bien constitue-t-elle une manifestation concomitante ? Tient-elle à l'existence d'une forme de folliculine non éliminable, ou difficilement éliminable, douée de propriétés physiologiques particulières ? Est-elle en rapport avec un défaut d'hormone lutéinique ?

MIGRAINES. — RILEY, BRICKNER et KURZROK [1952] trouvent, dans la migraine, un accroissement de l'hormone gonadotrope, le taux de la folliculine n'étant pas modifié; ils attribuent la migraine à l'hyperfonctionnement hypophysaire et à l'hypofonctionnement ovarien.

CORYZA. — RIEBEL [1950] rapporte un cas de coryza survenant régulièrement au moment des règles; le déclenchement de ce trouble a pu être obtenu en dehors de celles-ci par l'administration de folliculine.

NYMPHOMANIE. — La nymphomanie est associée, chez le Cobaye, à la présence d'ovaires kystiques. Dans ce cas, on observe une phase folliculaire prolongée; l'épithélium vaginal est pavimenteux, stratifié, avec *stratum granulosum* et couche cornée épaisse; l'aspect diffère sensiblement de celui que l'on trouve au cours du rut, mais se rapproche de celui qui est observé chez la Chauve-Souris hibernante [COURRIER, 503].

La nymphomanie avec kystes folliculaires est fréquente chez la Vache [FREI, 847; FREI et LUTZ, 850]; elle est également en rapport avec une ovarite sclérokystique hyperproductrice de folliculine.

Dans l'espèce humaine, le facteur endocrinien joue un rôle important, mais de nombreux autres facteurs, en particulier des facteurs psychiques, doivent être pris en considération.

TROUBLES DES FONCTIONS INTESTINALES. — Au cours de la menstruation, les Femmes habituellement constipées voient leurs fonctions intestinales redevenir normales ; chez les Femmes dont le transit digestif est normal, on observe la constipation dans 1-2 p. 100 des cas, la diarrhée dans 9,1 p. 100 (481 cas) [HALTER et PAPE, 987].

La constipation, la paresse vésiculaire, l'insuffisance de la cholérèse hépatique au milieu du cycle menstruel, paraissent pouvoir être rapportées à la circulation de certaines hormones ovariennes et à leur action inhibitrice. La diarrhée, l'hyperkinésie vésiculaire, constatées la veille des règles, sont d'interprétation moins aisée : elles semblent traduire un phénomène en quelque sorte compensateur et critique de la glande hépatique après une inhibition durable [LOEPER, LEMAIRE et TAUZIN, 1487]. PLASCHKES [1859] rapporte plutôt ces variations à l'action des hormones hypophysaires.

TROUBLES PSYCHIQUES. — Il ne paraît pas exister de relation directe entre le taux de la folliculine sanguine et les troubles psychiques. SAETHRE [2002], dans 29 cas de psychoses avec aménorrhée ou oligoménorrhée préménopausique, observe trois fois seulement une diminution marquée du taux de la folliculine.

TOULOUSE et MARCHAND [2265] rapportent cinq observations de malades présentant des *accès épileptiques* au cours de troubles ovariens (aménorrhée primitive ou secondaire, ménopause) ; l'administration d'un extrait ovarien rétablit le flux menstruel et diminue le nombre d'accès.

Les modifications du fonctionnement ovarien ne sont vraisemblablement pas directement en jeu ; elles constituent un épiphénomène relevant d'une cause commune.

CHAPITRE III

MÉNOPAUSE NATURELLE ET MÉNOPAUSE ARTIFICIELLE

Ménopause naturelle. — Du point de vue de l'hormone folliculaire, la ménopause naturelle est caractérisée par une phase d'hyperfolliculinurie transitoire précédant une phase d'hypofolliculinurie permanente.

On tend à attribuer les troubles fonctionnels observés au début de la ménopause (troubles vaso-moteurs, troubles psychiques) à la présence d'un excès de folliculine dans l'organisme. Les faits rapportés à propos de la tension prémenstruelle (p. 230) sont en faveur de cette pathogénie.

Les troubles psychiques de la ménopause s'accompagnent rarement d'une élévation de la folliculinurie [5 fois sur 62 cas : SAETHRE, 2046]. Il est possible que dans ces cas il y ait aussi rétention sanguine d'hormone; nous pensons plutôt qu'il s'agit de réactions hypophysaires que de réactions ovariennes.

La suppression de la formation de folliculine durant la seconde phase de la ménopause entraîne la disparition des caractères sexuels secondaires morphologiques ou fonctionnels dans la mesure où ils sont réversibles; il en est de même des caractères psychiques dont le conditionnement s'émancipe très rapidement des facteurs physiologiques.

Ménopause artificielle. — Les conséquences ultimes de la ménopause artificielle sont évidemment analogues à celles de la ménopause naturelle, tant du point de vue physique que du point de vue psychique.

COMBEMALE et DEMACON [453], en se fondant sur des observations faites sur deux Femmes ovariectomisées, attribuent au fonctionnement ovarien un rôle important dans l'entretien de l'activité psychique, en particulier dans l'intégrité de la mémoire.

WERNER [2370], dans une étude de plus de 200 cas, compare les

conséquences de l'ovariectomie à celle de la ménopause et il assimile complètement les deux conditions. Cette conclusion est vraie dans son ensemble ; il est probable toutefois que si la suppression de l'ovaire durant la vie sexuelle produit une ménopause artificielle comparable à la ménopause naturelle, celle-ci se produit encore, plus ou moins atténuée, à l'époque normale [LAROCHÉ et MEURS-BLATTER, 1393].

La ménopause artificielle provoquée par les rayons n'a pas nécessairement les mêmes conséquences; on sait que, expérimentalement, les manifestations vaginales d'une activité folliculaire cyclique ne sont pas constamment supprimées par l'irradiation (p. 63).

Dans tous les cas, s'il faut évidemment attacher une importance de premier plan à la suppression de l'ovulation et à la disparition des variations du taux de la folliculinémie qui caractérise l'état normal en dehors de la grossesse, il faut reconnaître que ces manifestations primordiales ne prennent d'importance que dans la mesure où elles perturbent l'équilibre endocrinien, en particulier en raison des réactions qu'elles exercent au niveau de l'hypophyse.

RÉDUCTION DE LA MASSE OVARIENNE. — Du point de vue de la pathologie des troubles ovariens, il est intéressant de rapporter ici les conséquences expérimentales de la réduction de la masse ovarienne, qui entraîne les modifications locales et générales liées à la perturbation de l'équilibre endocrinien. La réduction de la masse ovarienne peut être provoquée non seulement par l'exérèse chirurgicale, mais aussi par la destruction *in situ* d'une partie plus ou moins importante du tissu glandulaire.

La réduction chirurgicale de la masse ovarienne entraîne rapidement des modifications du cycle œstral : allongement de l'œstrus et du diœstrus, hypertrophie de l'utérus et de la glande mammaire, lutéinisation et hypertrophie du reste ovarien [ARAI, 91], qui ne sont pas prévenues par l'administration de folliculine, raccourcissement du cycle [EMERY, 688, 691]; les réactions utérines rappellent celles de l'hyperplasie endométriale [WOLFE, BURCH et CAMPBELL, 2420]. Mais le nombre des follicules qui mûrissent étant relativement constant dans une espèce déterminée [LIPSCHÜTZ et ADAMBERG, 1460], l'hypertrophie du fragment ovarien [LIPSCHÜTZ et ADAMBERG, 1460], [LIPSCHÜTZ, WAGNER et TAMM, 1476] et le poids de l'ovaire restant ne dépassent pas le poids normal (loi de la constance folliculaire) [LIPSCHÜTZ, 1447, 1450; LIPSCHÜTZ et ADAMBERG, 1460; SLONAKER, 2154]. Il n'y a pas de réduction du nombre des petits par portée ni modification dans la proportion des sexes chez la Lapine [ASDELL, 111]. Le trouble du cycle ovarien paraît se faire sentir au moment où la réserve de

follicules primaires étant épuisée, l'hormone gonadotrope exerce son action sur les follicules déjà développés, qui deviennent kystiques [LIPSCHÜTZ et OSNOVIKOFF, 1464].

L'interprétation de ces phénomènes n'est peut-être pas entièrement endocrinienne. ZIEGLER [2446] attribue un rôle important aux troubles circulatoires; on sait aussi provoquer des altérations du cycle œstral en badigeonnant le hile ovarien avec de l'acide phénique à 5 p. 100 [HATERIUS, 1031].

Les répercussions générales auraient leur origine dans l'antéhypophyse [ENGLE, 705] vis-à-vis du fonctionnement de laquelle l'ovaire jouerait un rôle protecteur. « Tout se passe comme si le freinage ovarien normal de la préhypophyse était suspendu quand on réduit la masse ovarienne » [LIPSCHÜTZ et VINALS, 1473].

CHAPITRE IV

TROUBLES DE LA FONCTION DE REPRODUCTION

A. — STÉRILITÉ FÉMININE HORMONALE

Il est possible de provoquer expérimentalement la stérilité par voie hormonale. BONDY et NEURATH [215], GOSTIMIROVIC et KRAMER [934], HABERLANDT [966, 967, 970, 971, 972] suppriment la reproduction par simple transplantation d'ovaires; HABERLANDT observe [968, 969, 970, 973] que cette stérilisation, plus facile à obtenir sur la Lapine que sur le Cobaye, n'est pas provoquée par l'injection d'extraits de corps jaune, mais qu'elle est obtenue par l'injection ou l'ingestion d'extraits d'ovaire d'animaux en gestation ou d'extraits de placenta. Dans tous les cas, la stérilisation est temporaire et n'a pas d'action sur la descendance.

Comme FELLNER [748] le fait remarquer, il s'agit de l'action de la folliculine plutôt que de toute autre substance placentaire. En effet l'administration prolongée, 4-10 mois, de folliculine, à des doses moyennes : 0,65 γ à 32,5 γ par jour, entraîne une réduction de la fertilité par la fréquence des avortements avec ou sans résorption fœtale ou des troubles de la lactation [FELLNER, 745, 746].

L'injection de fortes doses de folliculine (100 U. S. par jour) au Rat ou à la Souris prévient la gestation, même s'il y a eu accouplement révélé par la formation du bouchon vaginal [JONGH, 1167]; KELLY [1232, 1233] obtient des résultats analogues chez le Cobaye. Chez des Souris traitées par la folliculine avant la copulation ou peu après, GOSTIMIROVIC [930, 931] observe un abaissement de la fécondité, tandis que le même traitement appliqué pendant la deuxième moitié de la gestation n'exerce pas d'action défavorable [cf. REIPRICH, 1914].

CLAUBERG [427] obtient une stérilisation temporaire chez la Souris par l'administration de doses relativement faibles de folliculine; pour 100 U. S., la durée de la stérilité est de 18 jours, pour 1.000 U. S., 22 jours, pour 10.000 U. S., 29 jours.

Cette stérilisation peut tenir à une action ovarienne ou à une action utérine.

a) ACTION OVARIENNE. — Nous ne retiendrons pas l'hypothèse d'une *action toxique* banale sur l'ovule [FELLNER, 748], malgré sa sensibilité bien connue vis-à-vis des agents les plus variés (alcool, nicotine, fluorures, thallium, etc.).

Une influence propre de l'hormone folliculaire est plus vraisemblable; nous avons rapporté plus haut (p. 100) des faits expérimentaux prouvant que l'administration de folliculine peut provoquer dans l'appareil folliculaire l'apparition de processus dégénératifs. CLAUBERG [427] constate dans l'ovaire des animaux stériles la présence de corps jaune dont il attribue la formation à une réaction hypophysaire sous l'influence de la folliculine.

Indépendamment de ces phénomènes pathologiques, la folliculine exerce une frénation physiologique sur l'ovulation. DAHLBERG [564] considère la folliculine comme l'agent inhibiteur normal de l'ovulation; CASTILLO [386] a réussi à prévenir, par l'injection de folliculine, l'ovulation provoquée chez la Lapine par le coït.

b) ACTION UTÉRINE. — Le maintien de l'utérus à l'état prolifératif correspondant à la phase folliculaire du cycle menstruel peut être considéré comme une cause de stérilité, alors qu'aucune lésion anatomique, ovarienne ou utérine, ne peut être invoquée.

24 fois sur 41 examens, MAZER et ZISERMAN [1620] constatent, chez des Femmes en apparence normalement réglées, que l'endomètre garde l'aspect intermenstruel au lieu de présenter l'aspect prémenstruel ou prégravidique; de tels sujets sont stériles et cet état est la conséquence de la persistance de l'influence folliculaire, due à l'absence d'ovulation.

Dans de nombreux cas de stérilité, 81 cas représentant 12,3 p. 100 des cas observés, ne pouvant être attribués à une lésion anatomique, JEFFCOATE [1160] constate l'existence de troubles de la menstruation, le plus souvent liés à un hyperfonctionnement folliculaire (cf. fig. 12, 13, 14, 15).

Métropathie hémorragique (précédée d'aménorrhée dans 14 cas).....	24 cas
Ménorragie.....	19 —
Epiménorragie (raccourcissement du cycle).....	13 —
Règles irrégulières, longues périodes d'aménorrhée.....	12 —
Aménorrhée secondaire.....	4 —
Oligoménorrhée.....	4 —
Epiménorrhée.....	5 —

Une préparation insuffisante de l'endomètre due à un défaut de folliculine peut également être une cause de stérilité. Sur 37 Femmes stériles, bien que normalement réglées, MAZER et ANDRUSSIER [1615]

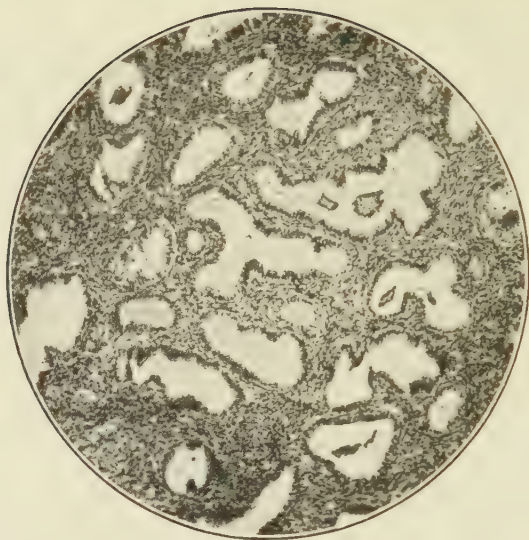


FIG. 12. — Endomètre d'une Femme stérile, aménorrhée secondaire de sept mois, absence d'atrophie, aspect de l'intervalle, légère hyperplasie. Phase folliculaire persistante ($\times 80$). [D'après JEFFCOATE, 1160.]

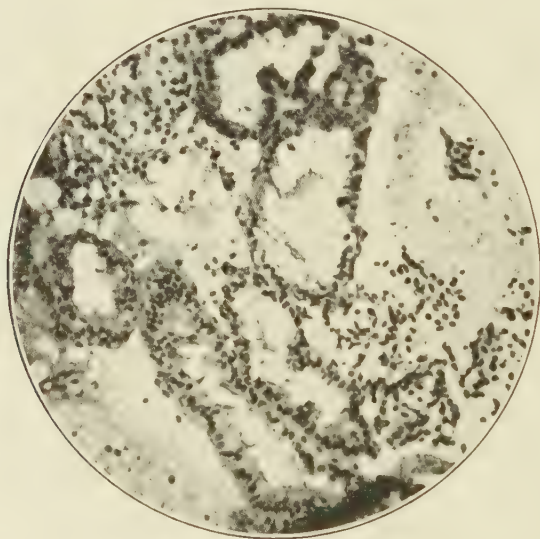


FIG. 13. — Endomètre d'une Femme stérile, aménorrhéique depuis quatre mois. Les glandes sont à la phase sécrétoire du premenstruum. Persistance de l'activité lutéinique. [D'après JEFFCOATE, 1160.]

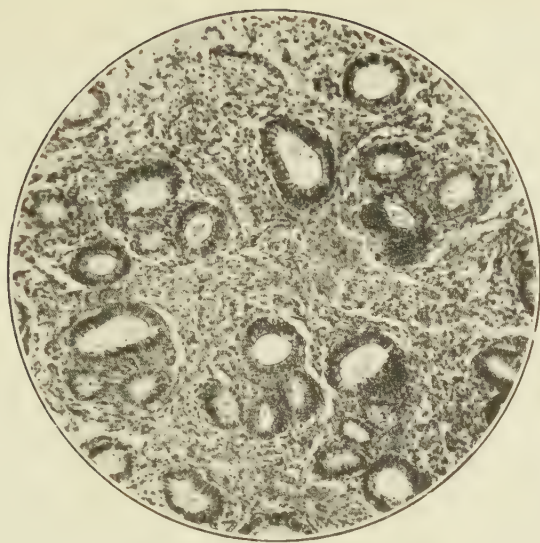


FIG. 14. — Menstruation anovulaire et ménorragie. Endomètre du type folliculaire sans indication d'influence lutéinique, prélevé le 23^e jour d'un cycle de 28 jours. Menstruation très abondante, durant huit jours ($\times 80$). [D'après JEFFCOATE, 1160.]

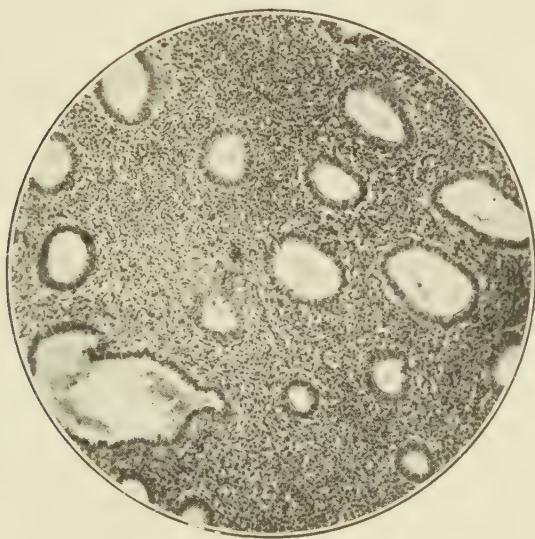


FIG. 15. — Menstruation anovulaire. Endomètre prélevé le 24^e jour d'un cycle de 28 jours. Aspect typique de la phase folliculaire. Aucun signe d'action lutéinique ($\times 80$). [D'après JEFFCOATE, 1160.]

trouvent 22 fois un taux de folliculine sanguine faible. Sur 26 cas de stérilité fonctionnelle, MEAKER [1623] trouve 5 cas (19 p. 100) d'arrêt primitif du fonctionnement ovarien.

Indépendamment de cette action utérine fondamentale, une insuffisance folliculaire peut être la cause d'une déficience de sécrétion cervicale, déficience capable, à elle seule, d'entraver la progression des spermatozoïdes [SÉGUY et VIMEUX, 2090].

B — TROUBLES DE LA GROSSESSE

1. *Toxémie gravidique.* — Il ne semble pas, au cours de cet état, que si la folliculine joue un rôle, elle intervienne seule.

HEIM [1054] observe une augmentation importante de l'élimination urinaire, jusqu'à 250.000 U. R. par litre ; par contre, SIEBKE [2119] n'observe pas de variation significative, et BICKENBACH et FROMME [178], SCHMUSLOVITZ [2035], estiment qu'il y a plutôt diminution de l'élimination pendant les accès.

Ces constatations divergentes peuvent être interprétées en admettant qu'il y a rétention de folliculine dans le sang : GENELL [890] constate que le rapport de la folliculine sanguine à la folliculine urinaire passe de 1/15 à 1/4 ; ROBINSON [1957] observe que l'administration de folliculine accentue les accidents de pré-éclampsie.

SMITH et SMITH [2166, 2169, 2170] estiment qu'il s'agit d'un déséquilibre dans la fonction endocrinienne du placenta, conduisant à l'hyperproduction d'hormone gonadotrope et à l'hyposécrétion de folliculine.

2. *Vomissements incoercibles.* — SIEBKE [2119] n'a pas observé de variation du taux de la folliculine urinaire dans 14 cas de vomissements incoercibles.

3. *Stase urinaire gravidique.* — Pour BOMPIANI [214], le facteur hormonal joue un rôle important dans la production de ces troubles, par l'influence qu'il exerce sur le tonus et le péristaltisme de l'uretère. C'est surtout la folliculine qui intervient et ce sont les urines des 6^e et 7^e mois qui possèdent l'action inhibitrice la plus marquée sur l'uretère isolé. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON [2312, 2313] confirment ces résultats ; la folliculine ralentit le rythme et accroît l'amplitude des contractions urétérales.

c. — AVORTEMENT FOLLICULINIQUE

Du fait que l'organisme maternel est inondé de folliculine durant la gestation, il est peu probable, *a priori*, que l'introduction de quantités, même importantes, de cette hormone, soit capable de troubler l'évolution de l'œuf.

Bien des expérimentateurs, en effet, n'ont pas réussi à interrompre la grossesse en administrant des doses, même élevées, de folliculine chez la femelle gravide, jusqu'à 600 U. R. chez la Rate [LEVIN, KATZMAN et DOISY, 1428 ; KATZMAN, 1211 ; ZONDEK et ASCHHEIM, 2481 ; PARKES, 1810 ; ALLEN et DOISY, 45 ; FRAENKEL et FELS, 803 ; MIZUNO, 1651 ; COURRIER et RAYNAUD, 536 ; LAQUEUR et coll., 1365 ; FELS et FRAENKEL, 768]. L'inefficacité de l'hormone tient plus à un défaut de sensibilité locale qu'à une cause générale, puisque l'on peut, dans ces conditions, observer la kératinisation vaginale [ALLEN, FRANCIS et CRAIG, 51].

Toutefois, l'immunité de l'œuf n'est pas absolue, car, au début de la gestation, des doses relativement faibles de folliculine sont capables d'interrompre la grossesse. Ainsi, 5 à 20 U. R. sont suffisantes dans les premiers jours de la gestation [AMOUR et D'AMOUR, 71 ; AMOUR, D'AMOUR et GUSTAVSON, 73 ; BROUHA et SIMONNET, 271 ; HISAW, 1096 ; SMITH, 2161 ; PARKES et BELLERBY, 1817 ; GOSTIMIROVIC, 931 ; HAIN, 976, 977 ; tandis qu'à la fin de la grossesse, seules des doses très élevées sont efficaces : 500 à 20.000 U. I. chez la Lapine [ROBINSON, DATNOW et JEFFCOATE, 1957], 10 fois la dose du début chez le Cobaye [KELLY, 1232, 1233].

Des résultats positifs ont également été enregistrés sur la Lapine [COURRIER, 509 ; COURRIER et RAYNAUD, 536 ; AMOUR, 73]. Dans ces cas, il ne s'agit évidemment pas d'une action toxique due à des substances étrangères à la folliculine.

Chez la Chatte, la grossesse est facilement interrompue par l'administration de folliculine avant la nidation de l'œuf. Au contraire, après la nidation, la folliculine administrée peut déterminer le rut, mais ne provoque pas l'accouchement prématuré [COURRIER et GROS, 523].

COURRIER et KEHL [528] ont établi, chez la Lapine, que la quantité de folliculine nécessaire pour obtenir l'avortement diminue brusquement au moment où la nidation a lieu, elle décroît ensuite lentement jusqu'à

la mise-bas. Ainsi, au 5^e jour de la gestation, la dose de 480 U. I. ne détermine pas l'avortement, alors qu'elle est suffisante le 14^e-15^e jour. Du 7^e au 12^e jour, la dose de 360 U. I. permet 2 grossesses sur 2 animaux traités ; du 18^e au 22^e jour, la même dose ne permet l'évolution que d'une grossesse sur 4. Pour les doses limites, on obtient des grossesses partielles, c'est-à-dire qu'un certain nombre de fœtus succombent et subissent une résorption plus ou moins complète, tandis que les autres survivent.

A la fin de la gestation chez la Rate, les fortes doses de folliculine, 500 U. par jour, entraînent la persistance du corps jaune, la prolongation de la gestation jusqu'au 24^e-26^e jour, les petits sont expulsés morts [SELYE, COLLIP et THOMPSON, 2097].

Mécanisme de l'avortement folliculinique.

L'avortement folliculinique peut être dû à une action toxique indépendante de la folliculine [LEVIN, KATZMAN et DOIZY, 1428]. Cette hypothèse, qui paraît sans valeur dans le cas où l'on fait usage de folliculine cristallisée, conserve cependant un caractère de vraisemblance lorsqu'on emploie des extraits impurs : ROBSON [1962] a en effet préparé des extraits placentaires doués d'un pouvoir abortif élevé, qui ne contenaient pas de folliculine.

L'hypothèse d'une action propre à la folliculine est toutefois plus vraisemblable ; elle peut s'exercer :

- 1^o indirectement, par une action sur le corps jaune ;
- 2^o directement sur l'utérus.

1. Action sur le corps jaune. — Une influence inhibitrice sur l'activité du corps jaune, soutenue surtout par PARKES et BELLERBY [1817], n'est pas en accord avec les constatations expérimentales. CIKOWSKY, SKOWRON et TURYN [419] déterminent l'avortement folliculinique chez la Lapine : ils observent des lésions de l'endomètre, tandis que l'appareil folliculaire, les corps jaunes sont indemnes. Chez la Lapine en pseudo-gestation, l'injection de fortes doses de folliculine (9.000 à 80.000 U. I.) ne détermine pas non plus de lésions cytologiques du corps jaune [SKOWRON et PERAUS, 2148].

Toutefois, à la fin de la gestation, chez la Rate, les fortes doses de folliculine, 500 γ par jour, entraînent la persistance du corps jaune, la prolongation de la gestation jusqu'au 24^e-26^e jour, les petits sont expulsés morts [SELYE, COLLIP et THOMPSON, 2097].

2. *Action sur l'utérus.* — L'hypothèse d'une réaction utérine est bien soutenue par les faits expérimentaux [COURRIER, 509; ENGELHARDT, 704; JONGH, 1167].

Les recherches de COURRIER sur la Lapine et la Chatte sont particulièrement concluantes; elles démontrent que l'avortement folliculinique est le résultat de l'antagonisme des deux hormones ovariennes au niveau de l'utérus [COURRIER et RAYNAUD, 537]. L'hormone lutéinique fait apparaître la dentelle endométriale; cette dentelle est indispensable à l'installation de la grossesse; la folliculine, injectée en phase lutéinique, en supprimant la dentelle, s'oppose à la gestation. L'action antilutéinique s'exerce au niveau de la muqueuse et non du myomètre: 200 U. R. de folliculine, administrées quotidiennement pendant 5 jours, causent la disparition de la dentelle et de la nidation, alors que les contractions du muscle utérin peuvent encore être inhibées par l'hormone lutéinique [REYNOLDS et ALLEN, 1936].

On peut même dissocier une influence de la folliculine sur l'évolution de la muqueuse utérine et une action sur la nidation [A. BROUHA, 259; COURRIER et GROS, 520; COURRIER et KEHL, 529]. La dose de 180 U. I. en 6 jours, à partir du coït infécond, n'a pas d'action sur l'évolution de la dentelle; avec la dose de 260-400 U. I., il n'y a pas de nidation, bien que les noyaux de l'épithélium se divisent; avec la dose de 500 U. I., au 7^e jour, la dentelle apparaît; au 12^e jour, elle ne se développe pas. Avec 600 U. I., au 7^e jour, il n'y a pas de dentelle, des gaines vasculaires se forment aux dépens des fibres musculaires; la nidation n'a pas lieu. Avec 1.200-2.500 U. I., il n'y a ni nidation, ni dentelle, mais hypertrophie utérine, congestion intense, développement de manchons périvasculaires. Avec 5.000 U. I., il n'y a ni dentelle, ni nidation; la congestion est intense; les ruptures vasculaires nombreuses, avec hémorragies; le chorion est œdématisé; les gaines vasculaires sont épaisses; on trouve des plaques de dégénérescence dans la muqueuse et la musculuse, du sang et des débris endométriaux dans la lumière utérine [COURRIER et KEHL, 526].

Les altérations histologiques dont le placenta est le siège sont primitives et précèdent de 48 heures environ la mort du fœtus chez la Lapine [CIKOWSKI, SKOWRON et TURYN, 419].

Chez le Rat, le mécanisme de l'avortement folliculinique serait un peu différent; dans la période de préimplantation, on constate des lésions de la muqueuse; après l'implantation, l'embryon est tué sans qu'il y ait de modification importante de l'endomètre [AMOUR, 70; AMOUR et GUSTAVSON, 77].

Il est remarquable que l'utérus gravide paraît être plus sensible à l'action de la folliculine que l'utérus vide: 2.000 U. S. en 15 jours,

chez la Lapine non gravide, ne modifient pas l'utérus; le même traitement, chez la Lapine gravide, détermine l'hyperémie, la dégénérescence et la nécrose de l'endomètre [MAINO, 1549].

L'avortement folliculinique tient peut-être au fait que la folliculine agit plus sur le développement du muscle utérin que sur celui de l'épithélium [COURRIER et MASSE, 533].

SHUTE [2117] a constaté que le sérum des Femmes faisant habituellement des avortements spontanés possède un pouvoir antiprotéolytique marqué, il attribue cette action à la folliculine.

Il est difficile, dans l'état actuel, de dégager une pathogénie de l'avortement folliculinique, dont la réalité expérimentale ne fait cependant pas de doute.

Peut-on admettre que l'administration de folliculine est capable d'interrompre la grossesse chez la Femme ?

Il n'y a pas de raison, étant donné ce que les faits expérimentaux nous apprennent, pour que la folliculine ne puisse exercer une action abortive chez la Femme. Mais deux circonstances sont à retenir : 1° la dose employée; 2° le moment de son administration.

La dose administrée doit être considérable, en valeur absolue, étant donné les quantités de folliculine dont l'organisme de la Femme enceinte est inondé. Des doses de plusieurs millions d'unités internationales se sont montrées inefficaces, sauf en cas de mort du fœtus (p. 325).

Il existe, d'autre part, chez la Femme comme dans les espèces animales (Lapine), un moment critique dans la stabilité de l'implantation, deuxième mois environ, correspondant à l'involution du corps jaune. Nous ne connaissons pas d'exemple certain d'interruption de grossesse provoquée dans ces conditions.

3. Actions diverses. — La folliculine, et inversement l'hypofonctionnement ovarien, peuvent exercer des actions sur le vagin : diminution de l'acidité des sécrétions; dans 80 p. 100 des cas de vaginisme, il y a hypofonctionnement ovarien [LABHARDT, 1344].

D. — TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT DU FŒTUS

On sait que le sang du fœtus renferme de la folliculine à un taux comparable au taux maternel. Nous verrons plus loin que la folliculine maternelle est vraisemblablement utile au développement du fœtus, si l'on en juge par les bons effets de l'administration de folliculine aux prématurés (p. 325).

Un excès de folliculine paraît cependant capable de causer des modifications anatomiques sur les voies génito-urinaires du Rat. HAIN [976, 977] obtient de curieuses modifications chez le fœtus de Rate, quand la mère reçoit de fortes doses de folliculine durant la seconde moitié de la gestation. L'arrêt du développement du plancher de l'urètre entraîne une sorte d'hypospadias avec incontinence d'urine. L'évolution ultérieure des jeunes animaux n'est pas troublée. Des résultats analogues peuvent être obtenus par l'administration de 100 U. d'androstérone. Pour les doses employées, on n'a pas observé de modifications au niveau des glandes sexuelles. Cette anomalie se produit encore lorsque la folliculine est administrée au cours de l'allaitement. Les mères, de plus, abandonnent volontiers leurs petits dont la croissance est retardée [HAIN, 978].

CHAPITRE V

AFFECTIONS DE LA GLANDE MAMMAIRE

1. *Congestion intermenstruelle des seins.* — Au cours de la période menstruelle, on observe parfois de la sensibilité et de la douleur dans les seins, quelquefois un développement et, dans les cas extrêmes, une sécrétion. Ces phénomènes apparaissent 10-15 jours avant la menstruation; ils sont transitoires ou ne s'éteignent qu'avec la menstruation; ils sont en rapport avec l'ovulation et sont dus à l'action de la folliculine associée ou non à l'hormone lutéinique. Ils se produisent parfois aussi immédiatement avant la menstruation. Ce sont des phénomènes physiologiques dont l'accentuation peut cependant devenir gênante pour le sujet.

2. *Hypertrophie mammaire.* — Les faits physiologiques rapportés relativement au rôle de la folliculine dans le développement de la mamelle (p. 89) dispensent d'insister ici pour démontrer l'intervention de cette hormone dans l'hypertrophie mammaire, à quelque âge que ce soit, chez la Femme ou chez l'Homme.

Le développement de la mamelle qui précède d'assez longtemps l'apparition des règles chez la fillette est dû à la sécrétion de folliculine sans ovulation. En est-il de même durant la vie sexuelle? GESCHICKTER, LEWIS et HARTMAN [899] estiment que l'hypertrophie mammaire est entièrement due à l'action de la folliculine; il convient certainement de faire une place à l'hormone lutéinique dans ce processus.

3. *Mastite chronique* (1), *adéno-fibrome, maladie scléro-kystique.* — Nous ne pensons pas que la mastite chronique soit due à un fonctionnement exagéré du corps jaune et à un défaut de folliculine [CUTLER, 562]; avec LEWIS et GESCHICKTER [1430], GESCHICKTER, LEWIS et HARTMAN [899], il nous paraît plus rationnel de rapprocher l'hypertrophie mammaire de la puberté, la gynécomastie et l'adéno-fibrome du sein,

(1) Mazoplasie de CHEATLE.

et de considérer ces trois états comme relevant à des degrés divers d'intensité, de l'action continue ininterrompue de la folliculine sur les canaux galactophores et sur le tissu conjonctif (1).

Ces réactions ne sont obtenues expérimentalement que par l'administration prolongée de petites doses de folliculine; elles s'observent au moment de la puberté chez la fillette, avant l'apparition des règles, alors que la production de folliculine est continue. Elles apparaissent également ou s'accroissent durant les deux derniers tiers de la grossesse, alors que la menstruation est supprimée et que l'organisme est inondé de folliculine.

Dans l'adéno-fibrome, l'action folliculinique conduit à l'hyperplasie du tissu conjonctif péricanaliculaire; à la prolifération des canaux, l'évolution de l'affection dépendrait avant tout du degré de densification du tissu conjonctif qui provoquerait l'atrophie de la totalité de l'appareil galactophore ou bien la dilatation kystique de certaines de ses parties. Ces formations rappellent la dégénérescence fibromateuse ou la transformation glandulo-kystique de la muqueuse utérine. Il y a lieu en outre de tenir compte, dans la pathogénie encore obscure de ces troubles, du rôle de l'hypophyse dont la sécrétion galactogène règle en partie le fonctionnement de la glande mammaire.

Nous avons vu (p. 105) que, chez la Femme, l'administration de fortes doses de folliculine inhibe la montée laiteuse.

(1) Cf. p. 252 l'influence de la folliculine dans l'évolution de l'adénocarcinome de la Souris. GOORMATIGH et AMERLINCK [927] ont réalisé expérimentalement la maladie de RECLUS chez la Souris.

CHAPITRE VI

TROUBLES DIVERS

1. **Troubles psychiques.** — Nous avons dit, à propos des affections génitales de la Femme, quelles répercussions celles-ci pouvaient exercer sur les fonctions psychiques; bien que des rapports entre les anomalies de la sécrétion ovarienne et certains troubles mentaux ne soient pas niables, dans beaucoup de cas la relation de cause à effet n'est pas démontrée.

On a cherché une base hormonale à la schizophrénie. KAFKA [1199] trouve une élévation de la folliculinémie et une diminution de l'élimination urinaire.

SAETHRE [2002], dans la démence précoce avec aménorrhée datant de plusieurs mois, ne trouve pas de variation intéressante de la folliculinurie.

2. **Frigidité.** — L'hypofolliculisme joue certainement un rôle dans certaines frigidités, mais d'autres facteurs doivent être parfois en jeu; SAETHRE [2002] a dosé 417 U. S. par litre d'urine chez une Femme frigide.

3. **Troubles cutanés.** — ROSENTHAL et NEUSTAEDTER [1981] ont trouvé, chez des Femmes normalement réglées, atteintes d'acné, un taux de folliculine sanguine anormalement bas.

ROLE GÉNÉRAL

DE LA FOLLICULINE DANS LES TROUBLES ENDOCRINIENS

Les troubles ovariens sont fréquemment constatés dans les affections endocriniennes les plus diverses. ROWE et LAWRENCE [1987] ont trouvé l'insuffisance ovarienne primitive dans 20 p. 100 des endocrinopathies; VALLEJO [2302] constate, dans 100 observations, que le diabète apparaît 86 fois à l'occasion d'une insuffisance ovarienne.

Les interrelations entre les glandes endocrines et la sécrétion de

folliculine dont nous avons montré l'existence (p. 107) donnent une base physiologique à cette notion, sans cependant apporter, dans les cas pathologiques, autre chose qu'une probabilité, une hypothèse pathogénique.

Toutefois, de ces considérations se dégage une notion importante par ses conséquences, c'est que les relations entre l'ovaire et les autres glandes endocrines ne s'effectuent probablement pas directement de glande à glande, mais indirectement par le relai hypophysaire.

Les variations pathologiques de la sécrétion folliculaire entraînent des réactions sécrétoires dans l'hypophyse antérieure, dont les conséquences sont fonction de la réactivité hypophysaire, de l'état de sensibilité de chacun des autres récepteurs endocriniens.

Inversement, chacun de ces récepteurs, par sa sécrétion propre, exerce une action hypophysaire, laquelle à son tour influence l'ovaire.

Il est certes prématuré d'ébaucher même un système pathogénique fondé sur le rôle de commande de l'antéhypophyse; les bases cliniques en seraient encore bien fragiles; il y a lieu cependant de tenir compte de cette sorte de régulation centrale polyvalente plus sensible, plus complexe dans ses réactions qu'une régulation inter-glandulaire directe.

CHAPITRE VII

FOLLICULINE ET CANCER

Les analogies de structure chimique entre les principes œstrogènes et les principes cancérigènes suggèrent que la folliculine ou des substances voisines prenant naissance, par exemple, lors de la formation ou de la destruction de cette hormone ou par suite d'un trouble de son métabolisme, jouent un rôle dans la production ou l'évolution des tissus néoplasiques.

1. *Cycle œstral et cancer.* — Il ne paraît pas exister de relation constante entre le caractère du cycle œstral et la sensibilité aux tumeurs spontanées de la mamelle chez la Souris : chez les sujets appartenant à des familles sensibles, on peut observer le raccourcissement du cycle œstral [HARDE, 1003], ou leur allongement [ALLEN et coll., 43], ou encore aucune différence [BONSER, 216].

La greffe d'épithélioma est sans action sur l'apparition de la puberté ou sur l'œstrus [HARDE et HENRI, 1004; ZONDEK et ASCHHEIM, 2482].

2. *Pouvoir œstrogène des tumeurs.* — Les tumeurs malignes donnent des extraits doués du pouvoir œstrogène [SILBERSTEIN, FELLNER et ENGEL, 2137; LOEWE, RAUDENBUSCH et VOSS, 1511].

L'extrait lipo-soluble d'adéno-carcinome de la Souris donne une réaction œstrale à une dose correspondant à 15 grammes de tissu ; la réaction de DOISY et CURTIS est positive avec l'extrait de 6 grammes [ZEPHIROFF et DOBROVOÏSKAÏA-ZAVADSKAÏA, 2445] ; le résidu, insoluble dans l'alcool et dans l'éther, contient un principe qui s'apparente plutôt à l'hormone somatotrope du lobe antérieur de l'hypophyse [DOBROVOÏSKAÏA-ZAVADSKAÏA et ZEPHIROFF, 634]. LEWIS et GESCHICKTER [1431] dosent, dans un adéno-carcinome du sein, développé rapidement chez une négresse de 12 ans, 6 U. R. par gramme de tissu. LACASSAGNE et NYKA [1356] trouvent une activité œstrogène dans le liquide de kystes du sein chez une Femme atteinte d'épithélioma (1.000 U. S.) ; par contre, ils n'en trouvent pas dans le broyat de tissu cancéreux.

Dans une tumeur ovarienne dérivée des cellules de la thèque interne, chez une Femme présentant une forte hypertrophie mammaire, et atteinte de ménorragie, GEIST et SPIELMAN [888] dosent plus de 1 U. S. de folliculine par gramme de tissu. Certaines tumeurs fibromateuses de l'utérus contiennent de la folliculine [COURRIER, 499] en quantité élevée (U. R. au gramme) [LEWIS et GESCHICKTER, 1432]. FELS [761] a dosé 500 à 750 U. S. dans le liquide de môle ; par contre, il n'en trouve pas dans le chorio-épithéliome, qui est au contraire riche en principe gonadotrope. SMITH et SMITH [2167] ne décèlent pas de folliculine dans une môle de 6 mois.

Le pouvoir œstrogène des tissus néoplasiques est donc en général faible ; il est le plus souvent du même ordre de grandeur que celui des tissus normaux. FRANK, GOLDBERGER, SALMON et FRIEDMAN [827] ont, en effet, trouvé 1,5 U. S. par gramme de muscle chez la Femme normale. On peut même se demander si les tumeur ovariennes prélevées durant la grossesse ne doivent pas leur pouvoir œstrogène à la folliculine placentaire [PHILIPP, 1842].

3. *Folliculine dans les humeurs des sujets atteints de néoplasies.* —

a) SANG. — Le sang des sujets porteurs de tumeurs malignes possède parfois un pouvoir œstrogène élevé, jusqu'à 9.000 U. S. par litre [DINGEMANSE, FREUD, DE JONGH et LAQUEUR, 623], 10.000 U. S. [FREUD, 855, 859]. Chez la Souris mâle normale, ENGEL [700] trouve moins de 0,3 U. S. par centimètre cube de sang, tandis que, chez la Souris greffée de sarcome ou d'épithélioma, il trouve plus de 1 U. S. Nous n'avons pas décelé de principe œstrogène dans le sang de Rats mâles greffés de sarcome.

b) URINE. — Les résultats ne sont pas concordants en ce qui concerne l'urine de cancéreux. Bien que l'on constate parfois une importante élévation du taux du principe œstrogène (5.000 U. S. par litre), dans d'autres cas [WINTER, 2395] les valeurs trouvées ne sont pas différentes de celles données par les sujets normaux. Il semble n'exister aucune relation entre la quantité de folliculine trouvée et la gravité du néoplasme [HARDE, HENRI et BATIER, 1005, 1006].

L'irradiation de tissus normaux détermine la formation ou la libération d'un principe œstrogène [ENGEL, 699; SILBERSTEIN, FELLNER et ENGEL, 2137]. Chez le Chien ainsi traité, on trouve le principe dans la peau de la région irradiée (1), ainsi que dans d'autres régions cutanées;

(1) Il est intéressant de remarquer que, durant la grossesse, la peau qui contient de l'hormone gonadotrope ne contient pas sa folliculine [LOESER, 1488].

parallèlement, on le décèle dans le sang (1.000 U. S.), dans le foie (25 à 80 U. S.), dans la surrénale (1.000 U. S.), dans le testicule (1.000 U. S.), dans le cœur (33-50 U. S.). L'apparition du pouvoir œstrogène est obtenue aussi bien chez le Chien mâle entier que chez le Chien mâle castré [SILBERSTEIN et ENGEL, 2136], toutefois, la teneur du foie en principe œstrogène est un peu plus élevée chez l'animal entier que chez l'animal castré; l'extirpation de la rate ne modifie pas le phénomène.

Il est peu vraisemblable que les organes étudiés se comportent comme des réceptacles passifs qui emmagasineraient la folliculine sécrétée dans un autre organe, le testicule par exemple [SILBERSTEIN et ENGEL, 2136]; et l'on est conduit à admettre une formation locale, intra-cutanée, laquelle paraît plutôt dépendre de la multiplication cellulaire que de la destruction cellulaire. Il convient de noter que les extraits de peau des sujets porteurs de tumeurs malignes sont œstrogènes [SILBERSTEIN, FELLNER et ENGEL, 2137].

4. Influence de la folliculine sur l'évolution des néoplasies. — *a) ADÉNO-CARCINOME DE LA MAMELLE.* — La fréquence du cancer de la mamelle chez la Souris est très variable d'une famille à l'autre; un des plus importants des facteurs déterminants, dans les lignées sensibles, est le fonctionnement de l'ovaire, car l'ovariectomie, pratiquée sur des sujets suffisamment jeunes (2 mois) diminue leur réceptivité [LATHROP et LOEB, 1399; LOEB, 1480; CORI, 478; PRIBRAM, 1880]. Cependant l'expérience inverse, consistant à transplanter chez des mâles castrés l'ovaire de femelles appartenant à des familles dans lesquelles le cancer est fréquent, n'a pas donné de résultats concluants [LOEB, 1480; CORI, 478; MURRAY, 1694, 1695].

L'injection de folliculine a donné des résultats douteux, tant que les doses employées sont restées faibles [LOEB, 1480; MURRAY, 1696; CORI, 478]. Par contre, les injections répétées et à haute dose de folliculine (benzoate) provoquent le développement d'adéno-carcinomes de la mamelle chez la Souris, mâle ou femelle. Ces tumeurs apparaissent dans les races de Souris qui font partie de lignées dont les mâles sont indemnes de formations cancéreuses spontanées; la fréquence des lésions est fonction de la sensibilité plus ou moins grande des races de Souris à la folliculine [LACASSAGNE, 1347]; au delà d'un certain âge, le facteur hérédité n'intervient plus [LACASSAGNE, 1345, 1350, 1355]. GOORMAGHTIGH et AMERLINCK [928] ont donné une description détaillée de ces lésions.

La folliculine est sans action sur l'évolution du carcinome implanté chez la Souris; elle exerce parfois une action favorable sur la survie de l'animal [MOLNAR, 1658].

L'application cutanée de folliculine peut aussi provoquer l'apparition d'adéno-carcinomes mammaires chez la Souris mâle [BURROWS, 318].

FELLNER [742] constate que le développement du cancer de la Souris est entravé par les injections de folliculine; cet arrêt est également observé chez les Souris pleines. Le sérum de Femme enceinte agit de même sur le néo. Les greffes d'ovaires d'animaux gravides ou non, de placenta, de thymus, exercent sur le cancer la même action que les injections; par contre, la castration a l'effet opposé. Ces constatations expliqueraient, d'après FELLNER, la rareté des néos chez la Femme avant la ménopause et avant 50 ans chez l'Homme, du fait de l'action inhibitrice de l'hormone sexuelle. SCHOCKAERT [2037] attribue également l'influence stimulatrice de la grossesse sur l'évolution du cancer du sein et de l'estomac à l'hyperfolliculinémie gravidique. Les variations structurales et fonctionnelles dont la glande mammaire est le siège au cours du cycle sexuel exercent une répercussion intéressante sur l'évolution des tumeurs de la glande mammaire [INGLEBY, 1137].

b) NÉOPLASMES UTÉRINS. — Un certain nombre de faits assez cohérents plaident en faveur d'une pathogénie hormonale des néoplasies utérines.

Chez le Rat, l'administration quotidienne de 30 à 60 γ d'œstrone pendant 10 semaines détermine la métaplasie de l'épithélium cylindrique glandulaire de l'utérus en épithélium pavimenteux stratifié.

On peut obtenir un résultat analogue en introduisant la folliculine directement dans la cavité utérine (1.000 à 3.000 U. I.) [SELYE, THOMPSON et COLLIP, 2099].

Chez *Macacus Rhesus*, l'administration de 50 à 100 U. R. de folliculine, deux fois par jour, combinée à des traumatismes du col, provoque des modifications : épidermisation intense, apparition de cellules atypiques et développement des glandes, que les auteurs qualifient de pré-cancéreuses [OVERHOLSER et ALLEN, 1785, 1786; ENGLE et SMITH, 709; CURTIS, 558]. HOFBAUER [1105, 1106] a proposé aussi l'hypothèse d'une influence hormonale dans le développement du cancer du col. BÖRST [221], PIERSON [1845] attribuent à la folliculine un rôle d'agent pré-cancéreux. L'étude précise des réactions obtenues, même en combinant le traitement avec l'application de goudron, montre qu'il ne s'agit pas réellement de réaction cancéreuse [WEERING, 2359].

Les résultats sont plus nets en ce qui concerne la fibromatose utérine. SEITZ [2092] MOENCH [1655], WITHERSPOON [2404, 2406], tiennent pour vraisemblable une origine hormonale des fibromes. WITHERSPOON [2410] la considère comme souvent consécutive à l'hyperplasie endo-

métriale. PIERSON [1846] a obtenu la prolifération adénomateuse de l'épithélium utérin chez la Lapine en injectant de la folliculine et de la lutéine et en pratiquant des badigeonnages de goudron. DAVID, FREUD et DE JONGH [596] observent que l'administration quotidienne, pendant plusieurs semaines, de 100 à 1.000 U. S. de folliculine chez la Lapine ou la Rate castrées, détermine l'hypertrophie de l'utérus, qui porte principalement sur la sous-muqueuse et sur le tissu conjonctif interstitiel qui devient fibreux. On observe aussi une éosinophilie marquée.

LACASSAGNE [1352] après un traitement intense (10.000 U. I. par semaine) par la folliculine, prolongé jusqu'à plus de deux ans, obtient des transformations anatomiques importantes. Chez une Lapine ayant survécu 2 ans et 4 mois, les cornes étaient énormes, bosselées et dures; leur lumière étroite, parfois complètement effacée, la muqueuse avait alors disparu et l'organe était exclusivement constitué d'un tissu ayant l'aspect histologique d'un fibro-myome. Le muscle hypertrophié se montre constitué de faisceaux irréguliers, séparés soit par des travées fibreuses, soit par de vastes sinus vasculaires; tantôt les cellules de ces faisceaux sont volumineuses avec un sarcoplasme abondant, tantôt elles sont presque réduites à leur noyau. Quant au stroma, il offre des aspects également très variés : ici fibreux, ailleurs embryonnaire, par place hyalinisé, en d'autres même calcifié. Parfois, au milieu de ce tissu fibro-myomateux, on trouve des ramifications glanduliformes devenues kystiques, donnant alors l'aspect d'un adéno-fibro-myome. La région du col utérin est occupée par une prolifération considérable de l'épithélium cervical, formant une tuméfaction saillante dans le fond du vagin; l'épithélium à cellules mucipares, non seulement végète en villosités ramifiées, mais pénètre profondément le muscle, qui présente la transformation déjà décrite à propos de la corne. Au niveau des trompes, les modifications de l'épithélium sont également très prononcées. Macroscopiquement, ces organes présentent une forte augmentation de leur volume et l'exagération de leurs flexuosités. Sur les coupes, l'épithélium pousse dans le chorion des invaginations, qui forment un entrelacement de conduits dilatés, occupant la tunique musculaire hypertrophiée, atteignant même parfois la séreuse. Dans certaines franges du pavillon, le chorion est presque comblé par un tissu épithélial néoformé qui, parfois, s'est organisé autour des capillaires dilatés, en prenant l'aspect histologique d'une glande endocrine.

c) TUMEURS DIVERSES. — La folliculine, en injection huileuse, accélère le cancer du goudron chez le Lapin; par contre, localement, elle favorise la guérison de lésions [CAILLEAU et JUSLER, 364].

Chez la Rate, l'injection de folliculine retarde le développement du sarcome [CARRANZA, 377]; pour d'autres, elle est sans action [GROSS et WAJDA, 950; HARDE, HENRI et BATIER, 1005; CORI, 478; BISCHOFF et MAXWELL, 187]. Pour ASSAILLY [115], elle favoriserait la prise de la greffe de sarcome chez le Rat mâle. Pour d'autres enfin, la folliculine inhiberait le développement du cancer de la Souris chez le mâle seulement [FELLNER, 750], l'hormone testiculaire jouant le même rôle chez la Souris femelle [BRÜDA, 288].

Certaines tumeurs qualifiées d'endométriomes, développées dans les cicatrices de laparotomie ou au niveau de l'ombilic, chez des Femmes au moment de la ménopause, période de déséquilibre hormonal, pourraient avoir une origine sudoripare. On observe, en effet, dans les greffes intradermiques d'épiploon, des formations kystiques dérivées de l'endothélium des glandes sudoripares ou des glandes sébacées, par les injections de folliculine [SABRAZÈS et coll., 1999, 2000].

La folliculine exercerait une action favorisante sur le développement des tumeurs de la tomate provoquées par *Bacillus tumefaciens* [LÁSZLO, 1397].

D'une manière générale, la folliculine détermine, au niveau des épithélia cylindriques ou pavimenteux, une prolifération intense et une métaplasie épithélioïde qui ne paraît cependant pas capable à elle seule de déterminer une évolution cancéreuse [SELYE, THOMPSON et COLLIP, 2099; JONGH, 1171; LACASSAGNE, 1346; BURROWS et KENNAWAY, 322].

De quelle façon interpréter le rôle de la folliculine dans l'évolution des tumeurs ?

Elle peut favoriser le développement cellulaire : la folliculine [proliférine femelle de MORICARD] n'a pas d'influence sur la vitesse des mitoses; elle les provoque, mais ne les précipite pas [COURRIER, 504]. Elle peut aussi, en exagérant un processus physiologique, par exemple au niveau de la mamelle ou de l'utérus, favoriser l'action d'un agent cancérigène, mais elle ne paraît pas représenter elle-même un agent cancérigène.

CHAPITRE VIII

ROLE DE LA FOLLICULINE DANS LA PATHOLOGIE DU MALE

On trouve constamment de la folliculine chez le mâle, dans des conditions et en quantité telles (p. 200) qu'il est difficile de ne pas admettre qu'elle est sécrétée par l'organisme, peut-être dans le testicule (p. 68). D'autre part, l'analogie de structure chimique entre la folliculine et l'hormone mâle suggère des possibilités de mutations métaboliques entre les deux hormones (p. 48).

L'expérimentation (p. 206) tend à montrer que s'il existe un antagonisme entre les deux hormones sexuelles, on peut mettre aussi en évidence, dans certaines conditions, une synergie dont les manifestations ne présentent un caractère normal que pour un certain équilibre entre le taux des deux hormones. On est en droit de penser que les tissus qui, chez le mâle, sont sensibles à la folliculine, peuvent être influencés par cette hormone, soit que son taux augmente, soit que celui de l'hormone mâle diminue; on peut même se demander si le métabolisme des hormones sexuelles ne pourrait pas conduire à la production d'une quantité globale d'hormone sexuelle constante, les quantités respectives de l'hormone mâle et de l'hormone femelle étant en raison inverse l'une de l'autre.

Hypertrophie de la prostate. — L'intervention d'une hormone œstrogène, concurremment peut-être avec une diminution de l'influence de l'hormone mâle, a été proposée pour expliquer la pathogénie de l'hypertrophie de la prostate [BURROWS, 317; WAGENEN, 2335]. Mais PARKES et ZUCKERMAN [1826] n'observent pas d'hypertrophie chez le Babouin ou *Rhesus* impubères recevant 6-30 milligrammes de folliculine par voie sous-cutanée en 6 jours; ils estiment que l'hypertrophie de la prostate de l'Homme relève d'une cause différente de cette action hormonale.

Hernie scrotale. — GARDNER [875], avec des doses de 5.000 U. R. par semaine, observe souvent, après 6-8 semaines de traitement, l'apparition chez la Souris de hernies scrotales.

Gynécomastie. — Le développement de la mamelle au moment de la puberté, chez le mâle comme chez la femelle, ressemble à celui qui est observé lors de la gynécomastie; l'hypothèse d'une intervention de la folliculine dans ce trouble est plausible.

Expérimentalement, GESCHICKTER, LEWIS et HARTMAN [899] ont obtenu chez le Singe mâle (*Macacus Rhesus*, *Macacus cebus*), à la suite de l'injection de 2.000 à 5.000 U. R. de folliculine (extrait de liquide amniotique), des lésions qu'ils identifient à celles de la gynécomastie : développement du mamelon, accroissement des canaux sécréteurs, prolifération des cellules épithéliales et du tissu conjonctif péricanaliculaire et périlobulaire. Ces transformations sont plus nettes quand les doses sont fractionnées et administrées pendant une longue période; elles sont plus faciles à obtenir chez le jeune que chez l'adulte; elles régressent quand le traitement cesse.

Les cas de gynécomastie dans lesquels le dosage de folliculine a été pratiqué sont peu nombreux. HEIDRICH, FELS et MATHIAS [1049] ont trouvé, dans l'urine, 250 U. de folliculine et 35.000 d'hormone gonadotrope. Il y aurait lieu de multiplier ces recherches en effectuant les dosages au moment où l'affection se développe. L'origine de la folliculine est discutée. GESCHICKTER, LEWIS et HARTMAN [899] attribuent cette sécrétion au tissu chorionique, dans les cas de tératomes, au tissu interstitiel ou au tissu ovarien dans les cas d'hermaphrodisme, mais il faut reconnaître que la gynécomastie ne s'accompagne pas toujours de lésions testiculaires [HAMBURGER, 991]. En l'absence de ces lésions, on pourrait penser à un trouble encore hypothétique du fonctionnement des cellules sexuelles.

Psychopathies sexuelles. — HOMOSEXUELS. — BRAHN [241], chez 9 homosexuels vrais, ne trouve pas dans l'urine une quantité d'hormone folliculaire anormale (20 à 50 U. S.).

EXHIBITIONNISTES, IMPUISSANTS. — TOULOUSE, SCHIFF et SIMONNET [2266] examinent l'urine de 30 hommes comprenant 18 sexopathes et 12 sujets de contrôle atteints d'affections neuro-psychiatriques diverses, mais sans troubles psycho-sexuels caractérisés. Ils constatent que ce sont les exhibitionnistes (7 cas) qui leur donnent les taux de folliculinurie les plus élevés, au contraire des impuissants; chez ceux-ci, en effet (11 cas), ils trouvent 9 fois moins de 5 unités.

On aurait pu supposer que chez ces derniers le trouble de la sexualité était corrélatif d'un taux élevé de l'hormone sexuelle femelle, dont on admet actuellement l'action inhibitrice vis-à-vis de certains caractères sexuels mâles. Or, on constate chez les malades impuissants, c'est-à-dire incapables d'érection et le plus souvent d'éjaculation (absence de pollutions), que la folliculine n'est pas décelable dans l'urine. Ce résultat est en faveur de la prédominance des facteurs psychologiques sur les facteurs endocriniens dans la genèse de l'impuissance psycho-sexuelle. Les résultats fournis par les sujets présentant de l'exhibitionnisme tendraient à montrer par contre que cette dernière sexopathie a une pathogénie moins univoque, dans laquelle l'influence hormonale féminisante joue un rôle plus marqué [TOULOUSE, SCHIFF et SIMONNET, 2267].

Actions diverses. — L'administration de folliculine exerce une action inhibitrice sur la syphilisation du Lapin mâle [FRAZIER, WU et HU, 844].

CINQUIÈME PARTIE

LE DOSAGE DE LA FOLLICULINE DU POINT DE VUE DIAGNOSTIC

CHAPITRE PREMIER

EXTRACTION ET DOSAGE DES HORMONES ŒSTROGÈNES

Les quantités de folliculine présentes dans les humeurs sont en général relativement faibles et, hormis la grossesse et certains états pathologiques exceptionnels, le titrage doit être précédé de la concentration du principe actif sous un petit volume, dans un véhicule convenable. La méthode de BOURG [235] sur la Lapine castrée, qui utilise l'urine telle que, n'a pas encore fait ses preuves.

A. — MÉTHODES D'EXTRACTION

En dehors des tissus pour lesquels les techniques d'extraction de l'hormone à partir de l'ovaire sont applicables, la technique de JANNEY et WALKER [1149] entre autres, deux humeurs se prêtent naturellement bien à la recherche et au titrage de l'hormone folliculaire : le sang et l'urine, puisque l'hormone circule dans le sang et est éliminée par le rein.

1. *A partir du sang.* — ZONDEK [2453] préconise l'une des deux méthodes suivantes. Recueillir 100 centimètres cubes de sang dans 300 centimètres cubes d'alcool absolu, laisser 24 heures à l'étuve à

60°; filtrer, concentrer à siccité, reprendre le résidu par 100 centimètres cubes d'alcool absolu; épuiser la partie insoluble par 200-300 centimètres cubes d'éther; chasser l'éther; le résidu est ajouté à l'extrait alcoolique. La partie soluble est additionnée de 20 centimètres cubes de lessive de soude à 20 p. 100, et abandonnée 24 heures à l'étuve à 60°; ajouter 70 centimètres cubes d'eau et concentrer à 50 centimètres cubes. Epuiser deux fois par 250 centimètres cubes d'éther; l'éther est additionné de 10 centimètres cubes d'acide acétique N/20 et la solution est concentrée; le résidu aqueux est neutralisé avant d'être injecté.

Plus simplement, le sang (50-100 centimètres cubes) est recueilli directement dans 3-4 fois son volume d'alcool absolu ou d'acétone; le mélange est abandonné 24 heures à la température ordinaire, puis porté à l'ébullition sous réfrigérant à reflux pendant 1/2-1 heure. Centrifuger; le liquide est séparé et le résidu est épuisé plusieurs fois par l'alcool absolu. Les alcools sont réunis, concentrés, et le résidu est repris par l'huile.

La technique proposée par FRANK [FRANK, 812; FRANK et GOLDBERGER, 818, 822] est plus simple et donne de bons résultats. Le sang obtenu par ponction veineuse ou par ventouse scarifiée est reçu dans 5 volumes d'alcool à 95° C; le coagulum, séparé par filtration et repris par 2 volumes d'alcool, est soigneusement exprimé. Les extraits alcooliques réunis sont concentrés par distillation à basse température; leur résidu est épuisé par l'éther. L'extrait éthéré, desséché sur sulfate de sodium anhydre, est concentré à petit volume et incorporé à une quantité convenable d'huile d'olive stérile; l'éther est chassé par évaporation. On obtient ainsi une solution huileuse injectable dont 1 centimètre cube correspond, par exemple, à 20, 50 ou 100 centimètres cubes de sang.

On peut aussi [FRANK, GOLDBERGER et SPIELMAN, 828], recueillir 40 centimètres cubes de sang veineux dans une large boîte de PÉTRI, dont le fond est couvert de 30 grammes de sulfate de sodium anhydre finement pulvérisé. On mélange rapidement avec une spatule pour former une pâte épaisse. Pendant les 10 premières minutes du séchage, on continue à triturer pour éviter la formation de blocs trop volumineux. Le séchage complet demande environ 30 minutes. On broie ensuite finement le tout au mortier. La poudre ainsi obtenue est agitée pendant 10 minutes avec 100 centimètres cubes d'éther anesthésique. Après repos de 10 minutes, on recueille l'éther, on fait un second épuisement avec 75 centimètres cubes d'éther. Les éthers d'extraction réunis sont évaporés, soit dans un courant d'air, soit au bain-marie; le résidu est émulsionné dans 2 centimètres cubes d'eau stérile.

FRANK et GOLDBERGER [826] ont simplifié la technique et amélioré le rendement en supprimant l'épuisement par l'éther et en utilisant l'extract obtenu par action de l'alcool à 95 sur le sang desséché par le sulfate de sodium (200 centimètres cubes d'alcool à 95 pour 50 centimètres cubes de sang).

Plus simplement encore, NEUMANN et PETER [1722] épuisent directement par l'éther le sang veineux recueilli sur citrate de sodium. L'extraction, dans ces conditions, est certainement incomplète.

2. A partir de l'urine. — L'extraction directe par un solvant non miscible à l'eau : huile [VELER et DOISY, 2304], chloroforme [FRANK, 812] donne des rendements très faibles [SMITH et SMITH, 2168].

Il est vraisemblable que la folliculine se trouve dans l'urine en partie sous forme d'un ester : glycuronate ou sulfate, insoluble dans l'éther, le chloroforme ou la benzine [GLIMM et WADEHN, 916; BUTENANDT, 330; ROBSON, 1971], décomposé sans destruction de l'hormone par l'hydrolyse acide ou par la fermentation ammoniacale [ZONDEK, 2459; BUTENANDT, 336; MARRIAN, 1576], et une forme éthéro-soluble qui se transforme par hydrolyse alcaline en la forme éthéro-insoluble [GLIMM et WADEHN, 915]. L'hormone libre ne représente qu'une faible partie de l'hormone totale, le dixième environ [SMITH et SMITH, 2168].

La technique de ZONDEK [2455] ne nous paraît pas recommandable, au moins quand on désire obtenir la totalité de la folliculine présente dans l'urine. L'urine (1 litre par exemple), acidifiée au tournesol par l'acide acétique, est concentrée à demi-volume. Epuiser 2-3 fois par 4 volumes d'éther, chasser l'éther, traiter le résidu par 50 centimètres cubes de lessive de soude à 2 p. 100; maintenir 24 heures à 60°. Cette solution de savons est épuisée par l'éther, l'extract éthéré est additionné de 10 centimètres cubes d'acide acétique N/10, l'éther est chassé et la solution est utilisée après neutralisation.

GROLLMANN, SHUMACKER et HOWARD [949] entraînent la folliculine par adsorption sur norit, 10 grammes par litre, et administrent le noir dans la ration. Ils estiment, d'après constatations de KATZMAN et DOISY [1212], de ELDEN [682] et leurs propres recherches, que l'entraînement est quantitatif.

Il est plus avantageux d'opérer l'extraction en milieu acide [ZONDEK, 2463, 2464; SIEBKE, 2120; KURZROK, 1335; ROBSON, MC GREGOR, ILLINGWORTH et STEEREL, 1971; SMITH et SMITH, 2168]. La nature de l'acide ne serait pas indifférente. Toutes conditions égales, l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique donnent un rendement très faible, l'acide acétique un rendement faible, l'acide trichloracétique et surtout l'acide tartrique donnent les meilleurs rendements [CUYLER, 566]. Tous les solvants

usuels ont été utilisés ; le benzène serait plus favorable que l'acétate d'éthyle [SMITH et SMITH, 2168].

FREED, MIRSKY et SOSKIN [845] entraînent la folliculine sur un précipité d'acide tungstique ; WILES [2391] sur un précipité de phosphate de calcium.

L'hydrolyse acide accroît notablement le rendement [LIPSCHÜTZ et POCH, 1465 ; STAMMLER et DJATLOWA, 2201 ; SMITH et SMITH, 2168]. L'hydrolyse peut être faite à l'ébullition, en présence de 15 p. 100 de ClH , durant 10 minutes environ ; il n'y a pas de destruction d'hormone et l'accroissement d'activité paraît tenir à la libération d'une combinaison d'hormone [SMITH et SMITH, 2168].

COHEN et MARRIAN [436], employant l'urine de grossesse, estiment que les conditions optima sont réalisées en amenant l'urine à $\text{pH}1$, puis en l'acidifiant avec de l'acide chlorhydrique 12 N, à raison de 3,3 p. 100 d'urine ; la solution est autoclavée 24 heures à 120° . Sous l'action de la soude 2 N, à 120° , 6-8 heures, 50 p. 100 de l'éther de l'hydrate de folliculine sont hydrolysés, mais il existe une fraction qui n'est pas hydrolysable par les alcalis, mais qui l'est par les acides.

Mentionnons pour mémoire la technique de RIBIÈRE et CHIAPPONI [1940] qui concentrent l'urine au bain-marie jusqu'à consistance de pâte molle et épuisent le résidu, trituré avec du sable, par le chloroforme, et celle de GLIMM et WADEHN [917] qui dialysent l'urine, puis la concentrent.

Quand on désire éliminer l'hormone mâle contenue dans l'extrait benzénique ou éthéré, on utilise sa solubilité dans les acides [FELLNER, 753 ; WADEHN, 2333 ; DINGEMANSE et coll., 624].

Nous avons adopté la technique suivante, qui est d'exécution à la fois simple et rapide. L'urine recueillie après toilette vaginale, dans un récipient propre, est amenée à $\text{pH}3$ par addition d'acide chlorhydrique. Bien que la fermentation ammoniacale ne soit pas une cause de destruction de l'hormone, il est préférable, dans le cas où l'urine ne peut être traitée tout de suite, d'en assurer la conservation par l'addition de quelques gouttes de la solution de LUGOL. L'urine est concentrée au dixième de son volume, puis soumise à une hydrolyse de 10 minutes en acide chlorhydrique N/10. Le liquide refroidi est épuisé par l'éther ou le benzène, l'extrait déshydraté par contact avec du chlorure de calcium desséché est concentré et incorporé à une quantité convenable d'huile d'olive stérilisée.

Cette technique très simple n'a pas la prétention d'être strictement quantitative, mais l'expérience montre que lorsqu'elle est conduite avec soin, elle donne des résultats comparables entre eux, même lorsque les quantités d'hormone contenues dans les humeurs traitées sont d'un

ordre de grandeur assez différent. Toutefois, il faut reconnaître que l'appréciation de la valeur de ces méthodes repose sur une pétition de principe, puisqu'elle n'est connue qu'à la suite d'un titrage biologique, lequel, nous l'avons dit, ne nous renseigne pas sur la nature exacte de la substance en jeu, mais seulement sur la présence du pouvoir œstrogène.

B. — MÉTHODES DE DOSAGE

Elles peuvent être classées en deux groupes : celles qui mettent en évidence le pouvoir œstrogène par l'une de ses propriétés physiques, chimiques ou pharmacodynamiques, celles qui le mettent en évidence par une réaction secondaire. Nous éliminerons d'emblée ces dernières méthodes.

1. Méthodes indirectes. — *a) INTERFÉROMÉTRIE.* — L'interférométrie a été préconisée pour déceler les états d'hypo et d'hyperovarie. Les travaux de DESAUX et GUILLAUMIN [609, 610, 611] ne sont pas convainquants, les critiques de FERRARI [772] le sont beaucoup plus : « Dans les quelques cas examinés, la privation pour un organisme de ses glandes ovariennes, saines ou de fonctionnement altéré ou aboli, ne s'est traduite par aucun phénomène décelable par la méthode interférométrique, que les examens soient effectués très précocement ou à très longue échéance. Qui plus est, lorsqu'on a examiné le sérum avant et peu de temps après l'opération, on a reconnu que son activité fermentaire vis-à-vis du tissu ovarien n'a été affectée en rien par l'intervention. »

Nous avons, avec LAURENT-GÉRARD, observé des faits expérimentaux qui mettent en doute la réalité d'une réaction mesurable dans les conditions actuelles de la technique interférométrique (LAURENT-GÉRARD et SIMONNET, 1401], même dans les cas d'ovariectomie ou dans le cas d'administration de fortes doses de folliculine chez la Chienne [LAURENT-GÉRARD et SIMONNET, 1402].

b) INTRA-DERMO-RÉACTION A LA FOLLICULINE. — L'intra-dermo-réaction à la folliculine a été proposée comme moyen diagnostique [LUSENA, 1532] ; les résultats obtenus sont encore insuffisants pour juger la méthode.

2. Mise en évidence du pouvoir œstrogène. — *a) SPECTROPHOTOMÉTRIE ET COLORIMÉTRIE.* — La méthode spectrophotométrique comme la

méthode colorimétrique sont inutilisables en dehors de la grossesse, en raison de la faible quantité d'hormone contenue dans les humeurs et de la présence de substances empêchantes dans les extraits [MARRIAX et COHEN, 1577]. En dehors de cet état, la seule technique utilisable repose sur une mesure d'action pharmacodynamique : l'appariation des signes de l'œstrus chez un animal-réactif convenablement préparé.

b) TITRAGE BIOLOGIQUE. — Nous avons donné plus haut (p. 7) les directives générales concernant le titrage pharmacodynamique de la propriété œstrogène. Nous n'insisterons donc que sur quelques points particuliers.

Dans le cas du sang, il n'est en général pas possible de faire plus d'un essai sur un seul animal : la sensibilité de celui-ci doit donc être déterminée avec précision par l'injection de doses appropriées de folliculine-étalon-international ou de toute autre préparation dont l'activité est connue. On saura donc qu'il y a plus ou moins de telle quantité d'hormone ou environ telle quantité d'hormone.

Dans le cas de l'urine, le matériel d'extraction étant plus abondant, on pourra faire un premier essai d'orientation avec des doses d'extrait représentant 100 et 20 centimètres cubes d'urine, correspondant à 10 et 50 unités par litre d'urine. Suivant les résultats obtenus, on pratiquera de nouveaux essais à des doses intermédiaires, afin de préciser le plus étroitement possible le nombre d'unités du principe œstrogène contenues dans un litre d'urine.

Les résultats sont exprimés tantôt en unités-Souris tantôt en unités-Rat, tantôt en unités internationales. Il est évident qu'il serait préférable d'exprimer les titrages en unités internationales. Cependant, comme la plupart des résultats obtenus jusqu'à présent ont été donnés en unités absolues (unités-Rat ou unités-Souris), il est nécessaire de définir une correspondance arbitraire entre ces diverses unités. A notre avis, on peut admettre que l'unité internationale et l'unité-Souris sont comparables et que l'unité-Rat vaut 10 unités-Souris (p. 20).

CHAPITRE II

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

A. — REMARQUES GÉNÉRALES

De quelle aide peut être la détermination du taux de la folliculine sanguine ou urinaire pour le diagnostic des troubles gynécologiques et pour l'établissement rationnel d'un traitement hormonal?

Avant tout, il faut poser en principe que les renseignements fournis par cette méthode de laboratoire ne constituent qu'un élément d'information parmi d'autres, en particulier parmi les données de la clinique. Le diagnostic ne doit jamais être établi sur un seul élément d'information, surtout quand la signification de celui-ci reste dans bien des cas douteuse. Il faut toutefois reconnaître qu'actuellement c'est seulement dans le cas de la folliculine qu'il est possible de déterminer directement le taux d'une hormone circulante.

D'autre part, la seule constatation de troubles de la menstruation, même accompagnée d'un examen méthodique de la sécrétion cervicale, n'est pas toujours suffisante pour nous renseigner avec précision sur l'état fonctionnel de l'ovaire, au contraire, si l'on pratique en même temps des dosages systématiques de folliculine urinaire ou sanguine, on obtient une indication précieuse sur le fonctionnement de l'ovaire [SIMONNET et BRANDWEIN, 2144].

La signification et la valeur du dosage pratiqué dans l'urine ou dans le sang sont bien différentes.

Les dosages de folliculine urinaire ont l'inconvénient de mettre en jeu les modalités encore imprécisées de l'élimination rénale, de ne pas discriminer dans les hormones dosées celles qui ont été utilisées de celles qui sont en excès et, enfin, de négliger la fraction, à la vérité minime, d'hormone qui est éliminée par l'intestin.

La connaissance du taux sanguin de la folliculine est considérée comme reflétant l'activité sécrétoire de l'ovaire. En réalité, il faut voir,

dans le taux de la folliculinémie, la composante de deux grandeurs difficilement saisissables, un équilibre entre deux facteurs de signes opposés ; d'une part, les apports de folliculine : folliculine exogène, folliculine endogène ; d'autre part, l'élimination de la folliculine : élimination proprement dite par les émonctoires, destruction ou mise en réserve. La valeur de la folliculinémie n'est qu'un reflet, par conséquent, très infidèle des variations sécrétoires, tout comme la connaissance de la quantité d'hormone présente à un moment donné dans l'ovaire.

La seule manière certaine d'apprécier l'activité sécrétoire de l'ovaire, comme celle de toute autre glande endocrine, consisterait évidemment à comparer le taux hormonal du sang artériel afférent à celui du sang veineux efférent. Encore faut-il remarquer qu'un excès ou qu'un défaut de folliculine circulante -- ou d'une hormone en général ne peut pas être considéré avec plus de certitude, comme étant le signe révélateur d'un trouble primaire de la sécrétion ovarienne, que la preuve d'une réaction secondaire d'adaptation de l'appareil sécrétoire vis-à-vis des tissus récepteurs devenus moins sensibles ou plus sensibles à l'action de l'hormone.

Pratiquement, les dosages de folliculine sanguine sont plus intéressants que ceux de folliculine urinaire, mais ils sont difficiles à renouveler, au contraire des dosages de folliculine urinaire ; d'autre part, lorsqu'il est loisible de les réaliser concurremment, leur comparaison peut donner des indications utiles.

Les dosages de folliculine doivent en effet être pratiqués selon certaines règles, qui permettent de répondre à des critiques ou à des opinions mal fondées, dont on trouve de nombreux exemples dans la littérature médicale.

Par exemple, ORCOYEN [1781¹] dit qu'il est impossible de tirer de l'épreuve des urines aucune indication thérapeutique. SÉGUY [2087] estime que les dosages doivent être faits tous les deux ou trois jours pendant un ou deux cycles. « Etant donné les variations extrêmement grandes du taux de la folliculine excrétée dans les urines au cours du cycle, se contenter d'un ou deux dosages risque d'entraîner à de fausses conclusions. Le dosage biologique est bien trop compliqué et bien trop coûteux pour entrer dans la pratique gynécologique courante. »

Les très nombreux dosages de folliculine urinaire ou sanguine que nous avons pratiqués nous permettent d'avoir une opinion toute différente et de proposer un schéma des moments opportuns pour effectuer les prélèvements, et de fixer le nombre minimum de ceux-ci.

Les règles que nous proposons sont fondées sur les variations du taux de la folliculine au cours du cycle menstruel normal.

Nous pensons, à la suite de nos propres dosages de folliculine sanguine et urinaire, que le schéma proposé par FRANK (p. 166) est conforme à la majorité des dosages exécutés dans les cas normaux.

Pratiquement, en ce qui concerne la folliculine sanguine, le dosage fait avec l'extrait de 30-40 centimètres cubes de sang doit donner un résultat négatif durant les 15 premiers jours du cycle, positif durant la dernière semaine.

Avec leur nouvelle technique, FRANK et GOLDBERGER [826] obtiennent

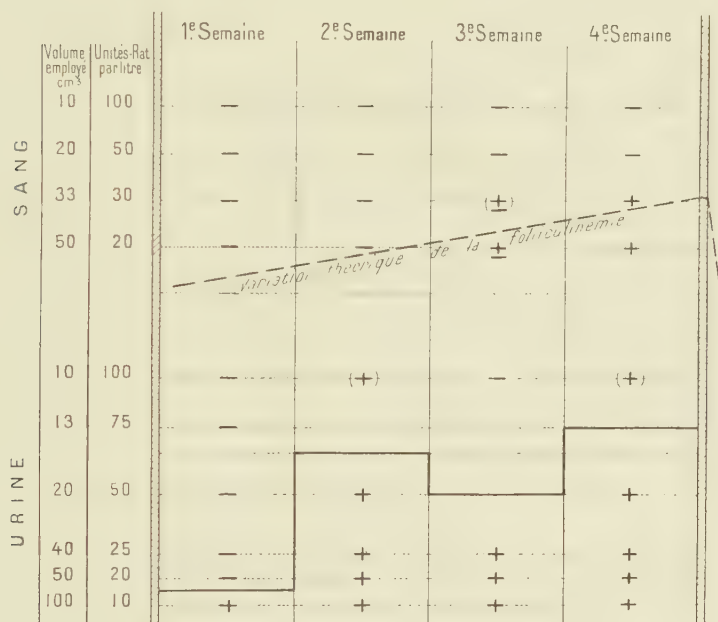


FIG. 16. — Evolution de la folliculinémie et de la folliculinurie au cours du cycle menstruel normal (type à deux maxima).

des chiffres plus élevés qui révèlent toujours un accroissement progressif du taux de la folliculinémie au fur et à mesure que l'on se rapproche des règles : 21 jours avant, 25 U. R. ; 14 jours avant, 50 U. R. ; 7 jours avant, 50 à 100 U. R. Les valeurs très élevées, 500 U. S., trouvées par WILDBUSH et MC CLENDON [2390] paraissent sujettes à caution.

Dans l'urine, le taux de la folliculine est bas, 10-15 U. R. au maximum, durant la première semaine ; il s'élève vers le 14^e jour, 40-50 U. R. ; il s'abaisse de nouveau en général avant la menstruation.

Dans ces conditions, nous proposons de pratiquer les prélèvements d'après l'un des modes suivants :

1° Lorsqu'il y a un cycle ou une ébauche de cycle menstruel ;

a) dosage de folliculine urinaire les 14° et 23° jours ; dosage de folliculine sanguine le 14° ou le 23° jour ;

b) dosage de folliculine urinaire les 7°, 14° et 23° jours ; dosage de folliculine sanguine le 14° ou le 23° jour.

On pourra ainsi déceler la persistance du cycle régulier ou, au contraire, son absence, et, éventuellement, l'existence d'une hypersécrétion ou d'une élimination permanente de folliculine.

2° Dans l'aménorrhée complète, comme au cours de la ménopause et en cas de métrorragies, il faut faire des dosages de folliculine urinaire tous les 10 jours, ou plus rapprochés si possible, afin de chercher à déceler un cycle urinaire ; de temps en temps, en même temps qu'un prélèvement d'urine, on fera un prélèvement de sang.

Dans le cas où l'on ne pourrait faire qu'un seul prélèvement d'urine, il est toujours indiqué de faire simultanément un prélèvement de sang, et, en cas de persistance du cycle, ces prélèvements seront faits le 14° ou le 23° jour.

Il est utile de recueillir la totalité des urines de 24 heures et d'utiliser un échantillon moyen. Dans bien des cas, pour des raisons de commodité, on emploie un échantillon d'urine du matin ; l'urine de la journée aurait la même concentration en hormone que celle du matin [PAZOUREK, 1829, 1830].

B. — FOLLICULINE SANGUINE ET URINAIRE DANS LES TROUBLES MENSTRUELS

1. **Aménorrhées.** — La folliculinémie n'est pas toujours basse et l'élimination urinaire d'hormone n'est pas toujours faible dans l'aménorrhée. L'examen de nombreux cas permet de classer les aménorrhéiques en trois groupes [FRANK, 815, 825, 830; ZONDEK, 2462; NEUMANN et PÉTER, 1724; KURZROK et RATTNER, 1338].

a) Dans certains cas, on observe une réaction limite dans le sang (1), au moins une fois au cours d'examen hebdomadaires, pratiqués pendant 4-5 semaines consécutives ; chez ces sujets, on trouve encore une élimination urinaire cyclique.

(1) FRANK [830] ne trouve pas de cycle hématique dans des cas d'épistaxis cyclique ; au contraire, chez des sujets aménorrhéiques, la congestion des seins, la lourdeur du bas-ventre, la leucorrhée périodique, sont précédées d'une élévation de la folliculinémie.

b) Dans les cas les plus nombreux, la recherche de la folliculine dans le sang donne des résultats négatifs ou irréguliers, dans une série d'examens hebdomadaires poursuivis pendant 4-5 semaines. Dans l'urine, le plus souvent, il y a peu ou pas de folliculine, sans maximum.

RÉSULTATS DE MAZER ET GOLDSTEIN [1616]

Folliculine sanguine.

Etat menstruel	Nombre de cas	Réaction positive		Réaction négative	
		Nombre de cas	p. 100	Nombre de cas	p. 100
<i>Normal</i>					
Phase prémenstruelle....	68	64	94	4	6
Intervalle.....	18	3	17	15	83
Femmes stériles normale- ment réglées.....	41	17	41	24	59
Aménorrhée.....	42	12	29	30	71
Oligoménorrhée.....	34	8	24	26	76
Hypoménorrhée.....	12	3	25	9	75
Hémorragie de la puberté.	17	3	18	14	82
Hémorragie préménopau- sique.....	15	4	27	11	73

Quelquefois, au contraire, l'élimination urinaire est élevée, semi-permanente. Il conviendrait de ne pas retenir, pour ces cas, le terme d'aménorrhées hyperhormonales, proposé par ZONDEK [2456], qui implique l'idée d'une production excessive de folliculine ; celle-ci n'a pas été démontrée, elle est d'ailleurs peu vraisemblable si l'on tient compte de l'hypoplasie utérine observée dans ces cas et l'absence de cycle sanguin folliculinique généralement constaté.

Ces cas pourraient être expliqués soit par un abaissement du seuil rénal [FRANK, 825], soit encore par le fait que la folliculine circulante n'est pas utilisée par les voies génitales. L'aménorrhée hyperhormonale du début de la ménopause rentre dans ce groupe [ZONDEK, 2460].

c) Dans la plupart des cas, il y a absence du cycle régulier, à la fois dans le sang et dans l'urine. L'élimination totale, pendant tout le cycle, est faible [ANTOGNETTI et GERIOLA, 89, 90].

2. *Hypoménorrhée*. — On observe parfois l'absence de cycle sanguin avec une ébauche de cycle urinaire, parfois la persistance de cycle sanguin [NEUMANN et PÉTER, 1724].

3. *Oligoménorrhée.* — La recherche de la folliculine sanguine est utile pour le pronostic de ce trouble dans lequel le cycle est allongé et la proximité d'une menstruation difficile à prévoir.

FRANK [830] rapporte le cas d'une Femme de 28 ans, irrégulièrement réglée, chez laquelle l'étude du cycle sanguin et de l'élimination urinaire de folliculine lui a permis de prévoir une menstruation prochaine. Ces recherches lui ont permis de prévoir avec le même succès une menstruation dans deux cas, respectivement après 6 et 7 ans d'aménorrhée.

SIEBKE distingue deux aspects de l'oligoménorrhée :

a) Après les règles, l'ovaire entre dans une période de repos relatif, sans doute par inertie hypophysaire : le taux urinaire de folliculine est faible, 5-10 U. S. dans le sang, la folliculine n'est pas décelable ; après cette période de repos, l'évolution des follicules reprend suivant un mode normal.

b) Après une période menstruelle, l'ovaire rentre en activité, mais plusieurs follicules tendent à mûrir simultanément, sans arriver à maturation ; au contraire, ils évoluent vers l'atrésie. Dans ce cas, on trouve un taux urinaire élevé se maintenant aux environs de 100 U. S. ; quant au taux sanguin, il est normal, puisque l'extrait de 40 centimètres cubes de sang donne une réponse positive.

Les dosages doivent évidemment être répétés et leur interprétation exige l'étude de plusieurs cycles [ANTOGNETTI et GERIOLA, 90].

4. *Tension prémenstruelle.* — Les troubles psychiques et physiques qui précèdent les règles chez certaines Femmes sont accompagnés d'une élévation progressive du taux de la folliculine circulante, en même temps que l'élimination urinaire diminue ; tout se passe comme s'il y avait élévation du seuil rénal [FRANK, 811].

Sans doute, la recherche de la folliculine ne permet pas, à elle seule, de définir l'origine endocrinienne du trouble observé. La recherche de l'hormone gonadotrope est indiquée. La simple constatation d'un défaut de folliculine, qui existe aussi bien dans l'aménorrhée ovarienne que dans l'aménorrhée secondaire à un trouble hypophysaire, est insuffisante pour établir le diagnostic. Nous ne pouvons insister sur ces points, qui sortent de notre cadre ; rappelons simplement que MAZER et GOLDSTEIN [1616] estiment que dans les aménorrhées primitives ovariennes, on trouve le plus souvent un taux anormal élevé d'hormone gonadotrope. Il en est de même, d'après eux, dans la ménopause précoce ; le phénomène est en rapport avec l'hyperfonctionnement compensateur de l'hypophyse antérieure.

AMÉNORRHÉE ET OLIGOMÉNORRHÉE

d'après MAZER et GOLDSTEIN [1616].

Origine	Folliculine			Hormone gonadotrope	
	+	Seuil	—	+	—
Hypophysaire.....*	5	4	34	0	43
Ovarienne.....	0	2	13	8	7
Thyroïdienne.....	0	1	6	»	»

5. *Ménorragies et métrorragies.* — Les résultats obtenus dans ces cas ne sont pas cohérents, de sorte que les dosages ne donnent encore que peu d'indications utiles pour le pronostic et le traitement de ces états.

Ce que l'on sait du rôle de la folliculine dans la menstruation, de l'action inhibitrice du corps jaune dans les hémorragies utérines, fait penser que l'on peut admettre le schéma suivant du taux folliculaire au cours de ces affections. Taux sanguin élevé jusqu'au moment où l'hémorragie se déclanche, s'abaissant ensuite; taux urinaire faible ou moyen pendant la période de mise en charge sanguine, pouvant s'élever au moment de l'apparition de l'hémorragie, diminuant ensuite.

Les auteurs ont généralement trouvé soit un cycle sanguin, c'est-à-dire une quantité au moins égale à 25 U. R. par litre de sang avant l'hémorragie [MAZER et GOLDSTEIN, 1616; MORICARD, 1672], soit un taux plus élevé [FRANK, 812, 830; NEUMANN et PÉTER, 1724], avec diminution au moment de l'hémorragie [MC CLELLAN, PHELPS et BURCH, 1535].

Ce schéma est valable non seulement pour les hémorragies de l'adulte, mais aussi pour les métrorragies de la puberté [FRANK, 812, 830] et les métrorragies préménopausiques [FRANK, 812; ZONDEK, 2456].

Les dosages de folliculine urinaire donnent des résultats moins constants. FRANK [830] trouve une élimination considérable, 4.000 à 6.000 U. R., MC CLELLAN, PHELPS et BURCH [1535] observent au contraire un taux moyen et constant.

Ces résultats prouvent une fois de plus que la pathogénie de ces hémorragies est complexe et qu'il faudrait pouvoir tenir compte du taux de l'hormone lutéinique, car c'est plutôt le déséquilibre entre les deux hormones qui est ici en cause que l'élévation absolue du taux de folliculine.

Le dosage de la folliculine sanguine et de la folliculine urinaire sont indispensables pour traiter correctement les hémorragies dites fonctionnelles, en particulier celles de la puberté et de la ménopause [TURPAULT, 2294].

c. — DÉTERMINATION DU MOMENT DE L'OVULATION.
LA FOLLICULINE CHEZ LES FEMMES NORMALEMENT RÉGLÉES,
MAIS STÉRILES

Le dosage de la folliculine sanguine et de la folliculine urinaire dans des conditions qui permettent de déceler un cycle sanguin ou urinaire, constitue un moyen de déceler l'ovulation et de préciser le moment où elle se produit dans le cycle menstruel. Ce moyen ne doit pas être utilisé seul; il constitue un procédé parmi d'autres, relevant par exemple de l'observation des signes mammaires : hypertrophie; utérins : hémorragie intermenstruelle, sécrétion cervicale; vaginaux : desquamation vaginale, etc. [SIMONNET et BRANDWEIN, 2143].

A notre sens, la recherche de l'ovulation par le dosage de l'hormone folliculaire, comporte trois séries de constatations :

a) L'existence, vers le milieu du cycle menstruel, d'un taux élevé de folliculine urinaire, correspondant à un taux faible de folliculine sanguine.

b) Le caractère cyclique de l'élimination urinaire.

c) L'existence d'un taux élevé de folliculine sanguine vers la fin de la troisième semaine du cycle.

Dans ces conditions, on peut affirmer qu'il y a eu maturation folliculaire et que la production de folliculine concomitante peut avoir entraîné un développement de la muqueuse utérine correspondant à la phase folliculaire. On peut supposer que l'ovulation a eu lieu et qu'un corps jaune a évolué, mais on ne peut affirmer, en toute certitude, qu'il y a eu ovulation, ni que l'action du corps jaune a été suffisante pour amener la muqueuse utérine à l'état prégravidique.

Ces déterminations permettent de déceler des cas de menstruation anovulaire [KATZMAN et DOISY, 1213; KURZROK, 1337; MAZER et ANDRUSIER, 1615], un hypofonctionnement ovarien, quelle que soit l'influence lutéinique ultérieure [MAZER et GOLDSTEIN, 1616]. Celle-ci est souvent insuffisante; chez 21 Femmes en période prémenstruelle, dont la stérilité ne relève pas d'une cause anatomique cliniquement décelable, JEFFCOATE [1160] constate par la biopsie de l'endomètre que 10 ont une muqueuse dont les caractères ne sont pas ceux de l'état prégravidique.

BLAND, FIRST et GOLDSTEIN [193] estiment qu'il est nécessaire de déterminer le taux de la folliculine sanguine et celui de la folliculine

urinaire pour traiter rationnellement la stérilité fonctionnelle : chez 50 Femmes régulièrement menstruées, mais stériles, 37 (74 p. 100 des cas) ne donnent pas de réponse positive dans le sang avant les règles (pp. 237 et 324).

D. — DOSAGE DE LA FOLLICULINE AU COURS DE LA GROSSESSE

Le dosage de la folliculine ne permet pas de porter un diagnostic précoce de grossesse.

Ce n'est, en effet, qu'à partir de la huitième semaine que le taux de l'hormone est suffisamment élevé pour que l'on puisse éliminer les aménorrhées dites hyperhormonales et la phase hyperfolliculaire de la ménopause.

MAZER et HOFFMANN [1618] ont recommandé ce test, tout en reconnaissant une possibilité d'erreur de 25 p. 100; cette méthode est sans intérêt chez la Femme [ROMANIELLO, 1976; ROBECCI, 1953], elle doit céder le pas à la recherche de l'hormone gonadotrope.

C'est au cours de la grossesse que l'emploi de la réaction colorée [COHEN et MARRIAN, 435] ou de la spectrophotométrie [VERDOLIN, 2306] est indiqué; les quantités d'hormone éliminées étant élevées, on peut alors doser séparément la folliculine et l'hydrate de folliculine. L'emploi du test basé sur le développement de l'ovopositeur de Poissons n'est pas spécifique de l'hormone femelle (p. 106).

Dans les espèces animales, il en est de même : l'accroissement de l'élimination n'est accentué que chez la Jument et la Vache, mais il n'est pas non plus précoce, 4^e-5^e mois [GALLOT et ROUSSEL, 873; ROUSSEL et GALLOT, 1985]; le maximum d'élimination n'est atteint que vers le 6^e mois de la gravidité et le taux urinaire diminue 30-60 jours avant la parturition [COLE et SAUNDERS, 444; KOBER, 1270, 1271]. Elle expose d'autre part à des erreurs dans les cas douteux au moment où les sujets entrent en rut.

On peut employer la méthode biologique [KUEST, 1314; KUEST et ZUMBAUM, 1318, 1319; CREW, MILLER et ANDERSON, 548; HESPEL, 1071] ou la méthode colorimétrique [CUBONI, 553]. Le dosage de la folliculine au cours de la grossesse est cependant intéressant dans certains cas pathologiques. Lors de *mort du fœtus*, le taux de la folliculinémie baisse rapidement [RUNGE et CLAUSNITZER, 1992], tandis que l'élimination du principe gonadotrope persiste encore un certain temps. Ce diagnostic différentiel n'est en principe sûr qu'à partir de la 8^e semaine

de la grossesse [SPIELMAN, GOLDBERGER et FRANK, 2196]. FRANK et GOLDBERGER [826] l'ont cependant utilisé avec succès dès la 3^e semaine.

La *môle* ne s'accompagne pas de la production de folliculine en quantité élevée [WINTER, 2395].

Il en est de même dans les *vomissements incoercibles* [SIEBKE, 2119]. Dans la *toxémie gravidique*, on trouve un accroissement de la folliculinurie et de la folliculinémie [SMITH et SMITH, 2166; SCHMUSLOVITZ et BOYD-WYLIE, 2035].

L'élévation du taux de la folliculine indiquerait la proximité du déclenchement du travail, qu'il s'agisse d'un accouchement normal ou d'un avortement [BLAIR-BELL et coll., 191].

E. — UTILISATIONS DIVERSES

Dans le *chorio-épithéliome*, le taux de la folliculine urinaire et sanguine est faible, chez le mâle comme chez la femelle : dans le sang, moins de 200 U. R.; dans l'urine, moins de 100 U. R. [SMITH et SMITH, 2167].

La folliculine urinaire s'élève, d'une manière d'ailleurs inconstante, dans le cas d'*épithélioma*, de *sarcome* ou de *tératome* ovarien [FRANK, 813], ainsi que dans le cancer de la cortico-surrénale [FRANK, 814]; dans deux de ces cas, l'élimination urinaire était très élevée (57.000 U. S. en 30 jours), mais le taux sanguin était normal et les ovaires, atrophies, ne contenaient pas de corps jaunes.

Dans la *puberté précoce* due à une tumeur ovarienne, on observe l'élévation du taux de la folliculine urinaire, élévation qui disparaît après l'ablation de la tumeur [FRANK, 813].

La recherche de la folliculine urinaire dans la *schizophrénie*, qui s'accompagne souvent d'hypovarie, n'a donné aucun résultat utile [GEORGI et FELS, 893]. Cependant le taux de folliculine sanguine est parfois élevé [KAFKA, 1199].

En résumé, le dosage de la folliculine dans les humeurs présente un intérêt dans les cas suivants :

1° Au point de vue du *diagnostic*, il permet de distinguer les aménorrhées hypohormonales des aménorrhées hyperhormonales; il permet de préciser l'origine des stérilités fonctionnelles; il est utile pour la recherche du moment de l'ovulation, pour le diagnostic de la nature hormonale des ménorragies et des métrorragies. Il permet d'établir le

diagnostic du sexe en cas d'imperforation du vagin [FRANK et GOLDBERGER, 819].

2° Au point de vue du *pronostic*, la persistance d'une ébauche de cycle sanguin est un signe favorable dans les aménorrhées secondaires et les oligoménorrhées.

3° Au point de vue de la conduite du *traitement*, on peut se demander s'il est rationnel de poursuivre un traitement par la folliculine ou d'augmenter la dose administrée quand l'hormone introduite dans l'organisme est éliminée quantitativement ou s'accumule dans le sang.

Il est donc légitime, dans ces conditions, d'affirmer qu'en principe tout traitement par la folliculine réclame à son début le dosage de cette hormone dans les urines et de préférence dans le sang [MARCEL, 1562]. Les dosages sont également utiles au cours du traitement pour se rendre compte de l'opportunité qu'il y a à le poursuivre ou à en modifier les modalités d'application.

SIXIÈME PARTIE

LA FOLLICULINE EN THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE PREMIER

APERÇU HISTORIQUE

Tandis que le testicule de divers animaux fait partie des pharmacopées les plus anciennes, l'ovaire, dont le déterminatif ne date que de 1690 (1), n'a été utilisé pour ses propriétés que beaucoup plus tard.

Par contre, le placenta et l'urine ont été employés dès la plus haute antiquité à des fins thérapeutiques pour lesquelles il est possible de retrouver *a posteriori* une justification endocrinienne parfois imprévue. Nous ne retiendrons de ces pratiques que celles qui paraissent mettre en jeu des propriétés hormonales.

Placenta. — La placentophagie est quasi constante dans les espèces animales, même domestiques, herbivores ou carnivores; les ovipares dévorent aussi la coquille comme les vivipares, l'arrière-faix [RAINARD, 1892]; on en retrouve de nombreux exemples dans l'espèce humaine [BOUCHACOURT, 227], chez des peuples primitifs d'origine très différente (Brésil, Russie d'Asie, Amérique du Nord), sans que l'on puisse attribuer à cet acte une signification précise. Le problème de la placentophagie a intéressé et les théologiens et les obstétriciens, puisqu'au XVIII^e siècle, ASTRUC [116], médecin consultant de Louis XV, consacre 13 pages et demie à l'étude du problème suivant : quelle a été la conduite d'Adam et d'Eve vis-à-vis du cordon et du placenta de Caïn ?

(1) Dictionnaire étymologique BLOCH-WARTBURG, Paris, les Presses Universitaires, 1932.

L'utilisation du placenta à des fins thérapeutiques remonte à la plus haute antiquité et se retrouve chez presque tous les peuples.

HIPPOCRATE [1082] en fait mention. D'après PLINE [1861], la membrane où le chevreau naissant est enveloppé, desséchée et avalée dans du vin, fait sortir l'arrière-faix.

Le placenta était considéré dans l'antiquité comme aphrodisiaque; il figurait dans l'hippomane (1), cet excitant des passions amoureuses que CÉSONIE fit boire à CALIGULA [JUVÉNAL, 1198; SUÉTONE, 2229].

Les pharmacopées du moyen âge font toutes mention du placenta, arrière-faix, secundine ou *secundinæ mulieris*. Au XVII^e siècle, la thérapeutique fait une place assez importante au placenta et aux préparations dérivées. Le placenta de Vache ou de Femme, en application sur le ventre ou pris dans du vin blanc, favorise le travail [DUVAL, 673]. « L'eau extraite de secundine d'une Femme n'a pas sa pareille pour expulser et faire sortir dehors les secundines retenues » [PLANIS-CAMPY, 1858]. VIARDEL [2308] écrit : « Comme aussi on pourra lui donner dans du vin blanc un dragme du délivre d'une autre Femme, calciné et mis en poudre. » L'arrière-faix de Femme, réduit en poudre, est ordonné contre les hémorragies utérines [CHARAS, 404]. CONSTANT DE REBECQ [459] le recommande contre la stérilité.

ETMÜLLER [716] utilise, pour favoriser l'accouchement, le produit de distillation de l'autolysat d'arrière-faix humain de la première couche ou, à défaut d'esprit d'arrière-faix, la poudre, à dose d'un demi-drachme ou d'un drachme.

LÉMERY [1414] dans son « Traité universel des drogues simples » énumère les nombreux usages de l'arrière-faix : « On s'en sert aussi intérieurement, étant séché et mis en poudre... pour hâter l'accouchement, la dose en est depuis demi-scrupule jusqu'à deux scrupules. »

Rappelons enfin l'emploi du placenta comme galactogène, dont on trouve d'intéressants exemples dans BOUCHACOURT [227]; cf. GILLE [901].

Il est assez difficile de légitimer ces indications par un rôle de la folliculine; par contre l'action favorable du placenta dans la chlorose,

(1) Très employé dans l'antiquité, l'hippomane provenait ou bien des sédiments de l'allantoïde du Poulain ou bien des sécrétions vulvaires de la Cavale en rut [BERNARD, 166].

La première origine se rattache aux propriétés aphrodisiaques de l'arrière-faix. La seconde peut être rapportée à l'action des sécrétions vulvaires ou inguinales dans l'attraction des sexes [VIRGILE, 2320].

D'après PLINE, jetée dans la fonte d'une figure d'airain représentant une Jument d'Olympie, l'hippomane excite le rut le plus furieux chez les Etalons qui en approchent.

Dans l'Énéide, DIDON joint au philtre qu'elle prépare pour retenir ÉNÉE « l'hippomane arrachée au front du coursier naissant et dérobé à son avide mère ».

si prisé dans la thérapeutique chinoise [BOUFFARD, 229; REGNAULT, 1910, 1911] peut vraisemblablement être attribuée à l'hormone œstrogène.

Urine. — L'emploi thérapeutique de l'urine et, en particulier, de l'urine de Femme enceinte, ne constitue pas une nouveauté.

On trouve dans le *Papyrus berolinensis* ou PYPYRUS MÉDICAL EBBERS [1797], les deux recettes suivantes, dont CHABAS [398, 399] donne cette traduction (voir aussi ASCHHEIM [104], HOFFMANN [1108], MANGER [1553]) :

« Moyens de reconnaître si une Femme est enceinte ou non : Herbe batatu de Taureau, pilée en vase clos, avec du lait de Femme accouchée d'un enfant mâle. On fait manger cela à la Femme, si elle vomit, elle enfantera; si elle a des borborygmes, elle n'enfantera pas, au contraire. »

« Autre montre de la Femme qui enfantera et de celle qui n'enfantera pas : blé et orge que la Femme trempe dans son urine, et placés dans deux sacs; s'ils germent... elle enfantera; si c'est le blé qui germe, ce sera un enfant mâle; si c'est l'orge qui germe, ce sera une fille; s'ils ne germent pas, elle n'enfantera pas. »

L'examen de l'urine permettrait de déceler la stérilité. SÉBILLOT [2082] rapporte cette recette tirée d'un manuscrit provenant de l'Abbaye de Liré : « Pour savoir si la fame peut concevoir, fetez la pissier sur la malve par iij jourz; se ele est morte el' est brehaigne, se ele remaint verte et vive, si pourra concevoir. » Cette citation tirée de MEYER et JORET [voir SÉBILLOT, 2082] est inexacte, car ces derniers donnent le texte suivant lequel, après vérification, est effectivement conforme à la leçon du manuscrit : « Pour savoir se la fame peut concevoir fe[tez] la pissier sur le malve par iij jourz; se ele remaint vert et vive, el' est brehaigne; se ele est morte si pourra concevoir. »

D'après LENS [1417], voici une recette marocaine pour reconnaître si la stérilité est due au mari ou à la femme :

« Faire deux petits tas de son. Verser, sur un tas, un peu d'urine de la femme et sur l'autre, de celle du mari. Au bout de 7 jours, le tas dans lequel se sont mis les vers indique celui des deux époux qui peut enfanter. »

L'emploi thérapeutique de l'urine a été préconisé dès la plus haute antiquité. HIPPOCRATE en parle assez longuement à plusieurs reprises. DIOSCORIDE, dont l'influence a été considérable pendant seize siècles, la recommande.

Beaucoup d'auteurs ont préconisé de siècle en siècle l'emploi de l'urine ou de produits que nous savons être riches en hormones

sexuelles. D'après PLINE [1861] l'urine des eunuques peut rendre les Femmes fécondes; bouillie jusqu'à réduction de moitié, avec une tête de poireau, dans un vase de terre neuf, la vapeur de cette décoction est emménagogue (Ch. XVIII, p. 260); le fiel de Chèvre domestique et l'urine de ce même animal facilitent la conception ou remédient à la stérilité des Femmes. On recommande aussi pour les Femmes, « en pessaire, contre la stérilité, le premier excrément rendu par les enfants et nommé méconium » [PLINE, 1861, ch. XIII, p. 258].

L'urine a été peu employée en thérapeutique hébraïque; les Hébreux, comme tous les peuples orientaux, avaient de la répugnance pour les déchets organiques. Nous n'avons trouvé aucun renseignement relatif à un emploi rappelant un processus hormonal (comm. pers. du D^r L. SIMON; voir aussi sa thèse, 2140].

En Chine, l'urine « est souveraine pour activer la délivrance d'une Femme en travail; la parturiente doit en ce cas boire l'urine d'un enfant mâle, âgé de quatre à cinq ans (toûng siao sien), et cette urine doit être celle du milieu de la miction; l'enfant urine dans trois vases, la Femme boit le contenu du second vase [BOUFFARD, 229; REGNAULT, 1910, 1911; HUEBOTTER, 1131].

Dans l'Avesta (ensemble des livres sacrés des anciens Perses), l'urine de Bœuf est considérée comme le liquide purifiant par excellence, qui lave les plus grandes souillures, et un roi mythologique de la Perse guérit par l'urine du Taureau Aboudad.

LEMERY [1414], au XVIII^e siècle, nous apprend que l'urine d'Ane « est estimée pour les maladies des reins, pour la *galle*, la paralysie, pour la goutte, appliquée extérieurement, et que l'urine de Vache purge par le ventre et par les urines ». Dans certaines contrées, les Femmes doivent boire l'urine de leurs maris pour activer l'accouchement. L'urine d'Homme nouvellement rendue... est bonne pour les vapeurs hystériques (p. 411), et ailleurs (p. 905), elle... dissipe les vapeurs.

M^{me} DE SÉVIGNÉ [2109] utilisait l'urine comme médicament; elle écrit le 13 juin 1685 (elle avait donc alors environ 58 ans): « Pour des vapeurs, ma très aimable bonne, je voulus, ce me semble, en avoir l'autre jour; je pris huit gouttes d'essence d'urine, et contre son ordinaire, elle m'empêcha de dormir toute la nuit; mais j'ai été bien aise de reprendre de l'estime pour elle; je n'en ai pas eu besoin depuis. »

Ce baume d'urine, dont REUSNER [1927], CHARAS [404] donnent la recette, guérit toutes les infections, arrête les vomissements et fait revenir les règles. Il n'est pas impossible qu'il contienne de la folliculine et qu'il ne doive pas simplement son activité au chlorhydrate d'ammoniaque formé au cours de la décomposition de l'urine.

Nous ne parlerons pas des multiples autres emplois thérapeutiques

de l'urine que l'on pourra trouver dans VIEILLARD [2309] et dans CABANÈS [361].

D'après GRASSET [940], « WERTH (de Kiel) est le premier qui, en 1896, employa l'ovarothérapie avec succès contre les troubles de la ménopause naturelle ou à la suite d'opération chirurgicale. Peu après (1896), MAINZER (de Berlin) signala les mêmes résultats à la suite d'ovariectomie. R. MOND publia des observations analogues et quatre cas d'aménorrhées atrophique ou neurasthénique améliorés. JAYLE est le premier en France qui en fit une application suivie contre les troubles dus à la castration ».

Les résultats obtenus avec les extraits ovariens ont été bien moins nets, bien moins brillants que dans le cas d'autres glandes à sécrétion interne, la thyroïde en particulier.

Nous ne chercherons pas à démêler l'écheveau des multiples causes que l'on peut reconnaître à cet état de choses; l'une de celles qui paraît la plus évidente est l'ignorance dans laquelle on est longtemps resté quant à la nature du principe actif de l'ovaire endocrinien.

Il ne semble pas, toutefois, que la connaissance de la folliculine ait apporté aux gynécologues toutes les satisfactions thérapeutiques qu'ils souhaitaient. Peut-être lui ont-ils trop demandé, ou trop inconsidérément demandé, dans des cas où son emploi est inutile, contre-indiqué ou illusoire [MARSHALL, 1588; FRANK, 812; MAZER et GOLDSTEIN, 1616]. Peut-être plus vraisemblablement, comme MARCEL [1562] le fait justement remarquer, le médecin oublie-t-il « assez souvent que l'insuffisance ovarienne n'est pas une, mais multiple; qu'il existe une synergie fonctionnelle polyhormonale préparée par des affections aiguës ou chroniques, héréditaires ou acquises, qu'il faut toujours chercher à traiter ».

De même que dans d'autres cas, un pessimisme facile est de bon ton et certains s'étonnent que l'isolement des hormones à l'état de pureté chimique n'apporte pas, du moins immédiatement, assez de lumière dans leurs préoccupations physiologiques, cliniques ou thérapeutiques. Il ne faut pas oublier que ces recherches, dont la difficulté honore l'ingéniosité et la patience de ceux qui les poursuivent, ne peuvent devenir pleinement fécondes que si chacun les considère avec compréhension, comme un fragment nécessaire à l'édification de l'œuvre commune.

CHAPITRE II

PHARMACOLOGIE DES PRÉPARATIONS DE FOLLICULINE UTILISÉES EN CLINIQUE

A. — LES PRÉPARATIONS UTILISÉES

1. Nature de ces préparations, formes pharmaceutiques, stabilité dans le temps. — Les préparations ordinairement utilisées en thérapeutique peuvent être classées en deux groupes :

1° les extraits de nature complexe et généralement indéterminée, doués de la propriété œstrogène;

2° les substances chimiquement définies possédant la propriété œstrogène;

Nous citerons seulement pour mémoire, en raison du caractère exceptionnel de leur emploi : le liquide folliculaire, en injection sous-cutanée ou intra-musculaire [PIGHINI, 1847, 1848, 1849, 1850, 1854; SERDUKOFF, 2101], et l'urine de Femme enceinte, en injection sous-cutanée [SCHILDBERG, 2029] ou en lavements [WARSCHAWSKY, 2350; TACHEZY, 2238].

1° Les extraits possédant la propriété œstrogène sont d'origines très diverses, leur degré de purification est très variable; ils proviennent de l'ovaire : ovaire total de diverses espèces (Jument, Vache, Brebis, Truie, Oiseaux [CENI, 394, 395]; Femme [SÉGUY, 2086]), liquide folliculaire de Jument; du placenta ou du liquide amniotique; de l'urine de femelles gravides (Femme, Jument). Les préparations œstrogènes, d'origine végétale, ne sont pas, à notre connaissance, utilisées en thérapeutique.

Certaines préparations opothérapiques : ovaire total, délipidé et desséché, exolysés d'ovaire, de placenta, ne sont généralement pas titrées en folliculine, en raison de la faible quantité d'hormone qu'elles contiennent. Ils ne nous intéressent pas du point de vue auquel nous nous plaçons. On a proposé d'utiliser l'adsorbat d'urine sur un animal [GROLLMANN, SHUMACKER et HOWARD, 949].

2° Les substances chimiques définies sont représentées par la folli-

culine (theelin, œstrone, cétolhydroxyœstrine, 3.hydroxy.17.céto.1.3.5.estratriène) et son benzoate, et par l'hydrate de folliculine (theelol, œstriol, trihydroxyœstrine, 3.16.17.trihydroxy.1.3.5.œstratriène); le plus souvent, ces principes ne sont pas préparés à l'état rigoureusement pur; par exemple, lorsque la folliculine est extraite de l'urine de Jument, elle reste souvent contaminée par des quantités variables d'équiline, d'équilénine et d'hippuline.

On utilise également la dihydrofolliculine (3.17. dihydroxy. 1.3.5.estratriène, estradiol) sous forme de mono ou de dibenzoate.

Le « COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY [496] de l'Association médicale des États-Unis pour l'admission de remèdes nouveaux et non officiels » a décidé, dès 1930, de ne plus retenir les extraits ovariens desséchés, à prendre par la voie buccale, qui ne sont pas titrés en folliculine. En 1931, il exclut les préparations injectables par voie intra-musculaire ou sous-cutanée, non titrées. En 1935, aucune des préparations œstrogènes n'avait encore été acceptée par le Conseil de Pharmacie [NOVAK, 1755].

LES FORMES PHARMACEUTIQUES. — Elles sont aussi variées que pour les autres préparations opothérapiques. On utilise, par la voie sous-cutanée, les solutions huileuses (huile d'olive, huile de sésame, huile de maïs, huile de coton, huile de ricin), plus rarement les solutions dans l'éthyl-glycol, les solutions aqueuses.

On emploie, par la voie buccale, les solutions hydro-alcooliques ou glycinées, à prendre par gouttes, les granulés, les capsules de gélatine, les tablettes, etc.

On prépare des suppositoires et des ovules, pour la voie rectale ou vaginale, et des pommades pour l'application cutanée.

STABILITÉ DANS LE TEMPS. — Le liquide folliculaire desséché conserve bien son activité, 22 ans, d'après CHOAY et FAURE [414]. La folliculine cristallisée, en solution dans l'alcool absolu, possède encore toute son activité après 12 mois de conservation à 37° [ROWLANDS et CALLOW, 1988]. La stabilité de l'étalon international est donc probable. Toutefois, la nature de l'excipient huileux peut exercer une influence qui ne sera élucidée qu'après des expériences comparatives dont les résultats ne sont pas encore acquis.

2. Définition pharmacodynamique. — Les extraits utilisés sont donc plus ou moins purifiés, c'est-à-dire que, tout en possédant la propriété œstrogène, à un degré plus ou moins accentué, ils contiennent d'autres principes dont l'action pharmacodynamique reste le plus souvent imprécise. C'est ainsi que les extraits de placenta peuvent renfermer,

à côté de la folliculine, le principe gonadotrope lutéinisant [COLLIP, 452] et même des traces d'hormone lutéinique. Des extraits préparés à partir de l'ovaire total peuvent également contenir outre la folliculine, de la lutéine.

Il importe donc de donner de ces préparations une définition pharmacodynamique limitative qui comporte, outre l'énoncé de leur pouvoir œstrogène, l'affirmation qu'ils ne possèdent pas d'autres actions : action gonadotrope, action lutéinique.

Les préparations qui contiennent de la folliculine doivent présenter les caractères suivants :

1° ne pas exercer d'action hypotensive et ne pas jouer le rôle d'antogène;

2° ne pas posséder d'action gonadotrope;

3° provoquer, dans les conditions classiques de l'essai sur la Rate ou la Souris ovariectomisée, la réaction œstrogène caractérisée par la congestion et le développement de l'endomètre et du myomètre et, d'une manière plus générale, de la totalité du tractus génito-mammaire de la femelle, c'est-à-dire un ensemble de phénomènes analogues à ceux qui sont observés chez toutes les femelles de Mammifères au moment de la phase folliculaire du cycle ovarien.

3. Importance thérapeutique du degré de purification des préparations de folliculine. — Une intéressante discussion a eu lieu lors du 3^e Congrès de la Société française de Gynécologie, en 1934, à la suite de la communication de PIERRA [1843] qui insistait justement sur le fait que l'emploi de la folliculine ne devait pas faire négliger celui des extraits ovariens totaux.

Deux notions nous paraissent également indiscutables, aussi bien du point de vue théorique, expérimental, que du point de vue pratique, clinique. C'est d'abord que la possession d'un agent thérapeutique de nature chimique définie constitue un réel progrès, une étape analytique indispensable à la connaissance de la thérapeutique hormonale, vis-à-vis duquel une critique facile et un dilettantisme superficiel témoignent de plus de paresse que d'esprit constructeur. Ensuite c'est que, dans l'organisme, il y a toujours collaboration et jamais action isolée d'une substance hormonale, car dans le corps, il n'existe pas d'hormones pures [LAQUEUR, WAGNER et VAN DER VELDEN, 1391].

Il est possible, il est très vraisemblable, que le liquide folliculaire total de Vache ou de Jument soit plus actif que les extraits purifiés, aussi bien chez la Femme que dans les grandes espèces domestiques (Vache, Jument) [PIGHINI, 1848, 1849, 1850, 1852]. Pratiquement, l'emploi d'une telle préparation est bien aléatoire et même dangereux,

et mieux vaudrait chercher avec soin s'il est possible d'extraire de l'ovaire ou du liquide folliculaire d'autres hormones définies que de recourir à ces préparations qui rappellent trop la consommation de sang chaud par les anémiques à l'abattoir.

Les hormones ovariennes ou apparentées de la série de la folliculine commencent à être bien connues, mais il est vraisemblable que l'ovaire forme d'autres hormones, en dehors de la folliculine et de l'hormone lutéinique. Nous avons mentionné plus haut (p. 6) la possibilité de l'existence de plusieurs hormones, en particulier d'une hormone influençant le métabolisme. Un champ de recherches est donc ouvert, qui permettra, quand il sera exploré, de reconstituer, pour l'usage thérapeutique, la totalité de sécrétion interne de l'ovaire.

En attendant, un judicieux emploi de principes définis et d'extraits bien préparés, une association de principes hormonaux synergiques antagonistes correctifs, permettra de réaliser une thérapeutique relativement précise et rationnelle dans le sens de l'*auxothérapie* préconisée par LOEPER, LEMAIRE et SOULIÉ [1486]; [cf. OFFERGELD, 1772].

4. Unités de dosage. — *a) UNITÉ PONDÉRALE.* — Dans le cas de préparations définies, il est possible de formuler la folliculine en poids. Cette manière de faire, que certains considèrent comme la plus satisfaisante [HINGLAIS et HINGLAIS, 1081; MORICARD, 1673] exige que la nature exacte de la substance soit effectivement prescrite; si cette condition est remplie, cette méthode est recommandable.

Il ne faut pas cependant oublier que dans l'état actuel, qui constitue une période de transition, l'usage des unités biologiques en matière de folliculine ne peut être supprimé en raison des habitudes acquises.

b) UNITÉS PHYSIOLOGIQUES EN VALEUR ABSOLUE. — *L'unité-Rat* est représentée par la plus petite quantité de principe actif qui, administrée en 3 fois à 3 heures d'intervalle, par la voie sous-cutanée, à une Rate ovariectomisée depuis au moins 15 jours, pesant 150 grammes $\pm$ 20 grammes, est suffisante pour provoquer, au bout de 36 heures, les signes vaginaux de l'œstrus.

L'unité-Souris est définie d'une manière analogue; l'animal-réactif est ici la Souris au lieu de la Rate.

L'unité-Singe [POWERS, VARLEY et MORRELL, 1873]. C'est la plus petite quantité d'hormone capable de provoquer la congestion du tégument sexuel chez la Guenon castrée.

c) UNITÉ PHYSIOLOGIQUE EN VALEUR RELATIVE (UNITÉ INTERNATIONALE). — L'unité internationale est la plus petite quantité de la préparation

qui possède la même activité, toutes choses égales, que 0,1 γ (0,000.0001 g.) d'une préparation étalon [SOCIÉTÉ DES NATIONS, 2185]. Il faut reconnaître, avec HINGLAIS et HINGLAIS [1081], que cette unité est bien petite par rapport aux doses employées en clinique.

d) VALEUR COMPARÉE DE CES DIVERSES UNITÉS. — Nous avons dit plus haut (p. 11) de quel ordre de grandeur étaient les écarts observés, quand on compare l'unité-Souris à l'unité-Rat et à l'unité internationale. Les extrêmes vont de 1 à 100, suivant les expérimentateurs. Nous estimons que l'on peut, en moyenne, considérer que l'unité-Rat vaut 10 unités-Souris et une unité-Souris une unité internationale (1.66 [d'après SCHOELLER et GOEBEL, 2052]).

Ces divergences ne sont plus à prendre en considération quand on utilise les unités internationales. Il faut toutefois tenir strictement compte des remarques relatives à la conduite du titrage, pour que des causes d'erreur ne se glissent pas dans cette comparaison; minimes quand elles portent sur quelques unités, elles deviennent importantes quand il s'agit de milliers d'unités.

B. — FACTEURS DE VARIATION DE L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE

Les constatations expérimentales que nous avons rapportées à propos du titrage biologique du pouvoir œstrogène (p. 11), pourraient être répétées ici; nous n'en utiliserons que les plus démonstratives.

1. Nature de la substance employée. — Le benzoate de folliculine exercerait une action plus prolongée que la folliculine, du fait que son dédoublement retarde son absorption [ZONDEK, 2470, 2473]. Chez une Guenon castrée de 12 kilogrammes, SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG [2044] obtiennent la congestion du tégument sexuel avec 1.000 U. S. de benzoate, alors que la même dose de folliculine est inefficace. Toutefois, une différence d'activité aussi marquée n'est pas constante [DAMM, 572], elle est plus nette avec les doses massives qu'avec des doses fractionnées.

La dihydrofolliculine et son benzoate sont très vantés à ce point de vue et les résultats obtenus confirment cette manière de voir. Ainsi SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG [2044], chez la Guenon castrée, obtiennent, avec 1,33 mg. de benzoate de dihydrofolliculine, le même résultat qu'avec 5 milligrammes de folliculine α . Il en est de même chez la Femme: KAUFMANN utilise 130-140 milligrammes de folliculine pour obtenir la phase de prolifération; avec le benzoate de dihydro-

folliculine, il lui suffit de 30-40 milligrammes. Toutefois, la critique expérimentale de ces résultats exigerait la preuve que des doses fractionnées, de total moindre, ne sont pas aussi actives que la dose massive.

Il ne semble pas que la nature du véhicule modifie sensiblement l'effet thérapeutique (p. 16). BANTI [132] a observé que l'addition d'adrénaline accroît le pouvoir œstrogène de la folliculine.

2. *Voie d'administration.* — La folliculine peut être introduite dans l'organisme par diverses voies.

a) *VOIE PARENTÉRALE.* — *Voie sous-cutanée.* — La voie sous-cutanée profonde est la plus couramment employée; c'est elle qui donne les résultats les plus favorables, les plus constants [COTTE, 490; MARCEL, 1562], bien que la voie intra-musculaire assure une meilleure résorption.

Voie intra-veineuse. — Il n'y a pas, *a priori*, d'inconvénient à administrer la folliculine par la voie veineuse. Les préparations pures (theeline à la dose de 2.000 U. R., theelol à la dose de 2.500 U. R.) n'exercent aucune action immédiate sur la pression artérielle, le rythme cardiaque et le rythme respiratoire [LAQUEUR, 1366; LAQUEUR, HART, DE JONGH et WIJSENBECK, 1383; LAQUEUR et DE JONGH, 1384; MELCHIONNA, 1624]. Expérimentalement, il y a identité d'action entre la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée [VOSS et LOEWE, 2328]. Il serait possible de fixer localement la folliculine injectée dans la veine en modifiant la perméabilité capillaire (chloroforme, histamine) [BRUNELLI, 296].

D'autres voies parentérales ont été préconisées. Elles peuvent être utilisées dans certains cas spéciaux.

La *voie cutanée* a été proposée tant pour obtenir une action générale que pour réaliser une action locale [MOUSSIO-FOURNIER et coll., 1681; ZONDEK, 2456, 2475].

La *voie vaginale* donne des résultats certains; ALLEN et BAKER [36, 37], MADDUX [1545], BERGER [162], estiment que, chez la Guenon, les pessaires gélatinés sont à dose égale plus actifs que les injections sous-cutanées. Equivalence de doses : 10 à 1, chez la Femme [PRATT et SMELTZER, 1878], 3 à 1 chez la Guenon [POWERS, VARLEY et MORRELL, 1873].

PRATT et SMELTZER [1878] ont utilisé avec succès la *voie nasale*; les doses actives par cette voie sont 5 à 10 fois plus élevées que celles qui sont suffisantes par la voie sous-cutanée.

Citons pour mémoire l'injection intra-ovarienne, après laparotomie [STANCA, 2202].

b) VOIE ENTÉRALE. — Les documents expérimentaux que nous avons résumés plus haut (p. 14) démontrent que la folliculine, administrée par la *voie buccale*, exerce son action œstrogène mais, dans ces conditions, l'activité est moindre que par la voie parentérale, et le pourcentage de la diminution d'activité est variable et difficile à préciser. Pour SEVERINGHAUS [2104], SCHOELLER [2045], PAPANICOLAOU [1796], MORRELL et coll. [1678], la voie buccale requiert environ 5 fois les doses de la voie hypodermique; le chiffre s'élève à 7 pour GROLLMANN, SHUMACKER et HOWARD [949]; à 12 pour SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG [2041, 2044]; à 20 pour NOVAK [1747]. Un des grands avantages de l'administration de la folliculine par la voie buccale est la facilité avec laquelle les doses peuvent être fractionnées.

Par la *voie rectale*, on a préconisé les lavements d'urine bouillie [WARSCHAWSKY, 2350; TACHEZY, 2238]; on pourrait aussi utiliser des suppositoires. Dans ce cas, le rapport d'activité est de 5 à 1 [ZONDEK, 2456]. Mais d'après NOVAK et LAST [1765], leur emploi ne serait pas avantageux.

3. Fractionnement des doses. — Le fractionnement des doses exerce une influence favorable sur l'intensité des réactions; nous avons longuement insisté sur ce point à propos du titrage (p. 17). L'œstrus peut être obtenu chez la Guenon castrée avec 5 milligrammes de folliculine cristallisée quand cette dose est répartie en 8 injections quotidiennes; la même dose, administrée en une seule fois, ne donne qu'une légère réaction [SCHOELLER et coll., 2044]. SCHOELLER et coll. [2045] l'ont montré directement chez la Femme : 2.000 U. S. administrés en une fois sont sans action; la même dose, répartie en 8 injections quotidiennes, est active. Cette manière de voir est en général admise par les gynécologues [COTTE, 490; DOUAY, 660; KEMP et PEDERSEN-BJERGAARD, 1236; WEINZURL, 2365]. Ce facteur intervient surtout quand la nature du produit ou celle du véhicule facilitent la résorption et l'élimination. Le fractionnement des doses est en effet moins opérant quand le véhicule est huileux, son influence dépend du *temps de latence*; celui-ci est de 36-48 heures pour la Souris, il est un peu plus long pour le Singe [ALLEN, 27]. La nature de la substance intervient : il faudrait un mois pour éliminer 10.000 U. S. de benzoate de folliculine.

c. — DOSES DE FOLLICULINE A EMPLOYER CHEZ LA FEMME

1. *Ordre de grandeur des doses utiles.* — L'expérience montre, dans le cas des hormones comme dans celui des autres agents pharmacodynamiques, qu'on ne peut se fonder sur le poids du sujet pour déterminer la dose nécessaire dans des espèces différentes.

La dose de 3.000 U. S. est généralement insuffisante chez la Femme ovariectomisée pour obtenir une réaction utérine, bien que WERNER et COLLIER [2372], avec biopsies à l'appui, la considèrent comme efficace. Elle correspond, compte tenu du poids, à une U. S. chez la Souris. Sans doute, il faut tenir compte du fait que la dose qui produit juste l'œstrus vaginal chez la Souris n'est pas suffisante pour déterminer une réaction utérine et qu'il faut, à cette fin, 200 U. S., ce qui équivaudrait, chez la Femme, à 600.000 U. S. [MARRIAN et PARKES, 1586].

Chez la Guenon, impubère, il suffit de 2.000 U. R. pour obtenir le développement complet des organes génitaux, la tuméfaction de la vulve, tandis que, chez la Guenon castrée, il faut de 60.000 à 80.000 U. S. [PARKES et ZUCKERMAN, 1825; ZUCKERMAN et PARKES, 2496]; la dose nécessaire chez la Femme serait donc de 500.000 U. S. Chez *Macacus Rhesus* ovariectomisé, MORRELL et coll. [1678] estiment à 400 U. R. par la voie buccale, à 75 par la voie sous-cutanée, la dose nécessaire pour obtenir l'hémorragie utérine.

PARKES [1813] fixe aux chiffres suivants les doses de folliculine nécessaires pour obtenir la phase proliférative : Vache, 5.000 U. S.; Guenon, 100.000; Femme, 500.000.

Il est curieux de constater que les diverses espèces de Singes ne sont pas également sensibles à la folliculine, en ce qui concerne les réponses du tégument sexuel. Ainsi, *Macacus irus* est aussi sensible que *Macacus Mulattus*; par contre, des doses de 15.000 U. R. se sont montrées inefficaces chez *Cercopithecus salveus*, chez *Cebus fatuellus* et *Cebus albifrons* [ZUCKERMAN, 2491].

Les recherches convergentes de nombreux auteurs montrent que, chez la Femme ovariectomisée, il faut atteindre des doses élevées : 200.000 à 1.000.000 U. S. en 2-3 semaines pour obtenir les réactions endométriales caractéristiques de la phase proliférative [WERNER et COLLIER, 2371; KAUFMANN, 1216, 1217, 1219, 1220; JANSON, 1151; CLAU-
BERG, 424; LOESER, 1490, 1493; SCHOELLER, 2040; STRASSMANN, 2224; HUBSCHER, 1132; PREISSECKER, 1879; BUTENANDT, 335; NEUMANN, 1721;

DAMM, 572; HAUPTSTEIN, 1039; BUSCHBECK, 323; NOVAK, 1763, 1764; DODDS, 636]. Que penser, devant l'importance de ces doses, de celles qui sont généralement prescrites ? PRATT et ALLEN [1876], 15-90 U. R.; WEISS [2367], 200 U. S. à 300 U. S. par jour.

Il faut reconnaître que les doses qui se sont montrées nécessaires chez des sujets ovariectomisés sont certainement plus fortes que les doses utiles chez des sujets porteurs de leurs ovaires, chez lesquels, d'ailleurs, elles peuvent parfois être contre-indiquées [LAROCHÉ, 1392].

PAPANICOLAOU [1796], en se fondant sur les variations de l'aspect cytologique du fluide vaginal estime à 100-2.000 U. R. par voie sous-cutanée, 4.000 U. R. par voie buccale, la dose nécessaire pour obtenir une action favorable dans les troubles de la ménopause.

LES DOSES ÉLEVÉES DE FOLLICULINE OFFRENT-ELLES DES INCONVÉNIENTS ? — L'usage s'est répandu en thérapeutique d'utiliser de très fortes doses de folliculine. S'agit-il réellement, du point de vue pharmacodynamique, de fortes doses ? Nous ignorons, en effet, le taux réel de la sécrétion d'hormone dans l'organisme; la folliculine administrée à doses élevées paraît être facilement détruite dans les tissus ou le sang; elle ne réapparaît pas dans les urines (p. 80).

Nous avons rapporté plus haut de nombreux documents expérimentaux qui montrent que les fortes doses de folliculine sont capables, en exagérant la réaction folliculaire au niveau de certains organes, d'entraîner des modifications irréversibles de leur structure; par exemple, au niveau de l'utérus, la dégénérescence glandulo-kystique (p. 227), les processus dégénératifs, l'arrêt de l'ovulation au niveau de l'ovaire (p. 100), au niveau de la glande mammaire l'involution fibro-kystique (p. 247); nous ne rappellerons pas les multiples réactions des glandes endocrines (pp. 107 et *sq.*) ni la possibilité de l'avortement folliculinique (p. 241). Enfin, la folliculine peut jouer un rôle favorisant dans l'évolution du cancer (pp. 251 et *sq.*).

À côté de ces faits, il faut en retenir d'autres montrant que les fortes doses d'hormone sont souvent inoffensives.

KAUFMANN [1218, 1220], ROBINSON, DATNOW et JEFFCOATE [1957] ont administré plusieurs millions d'unités, presque 1 gramme de folliculine, chez la Femme normale ou gravide. MAZER, MERANZE et ISRAËL [1619] ont administré, pendant de longues périodes (1-3 mois), des doses élevées de folliculine, 100.000 à 200.000 U. R., soit 500.000 à 1.000.000 U. S., chez 29 Femmes adultes. Ils n'ont enregistré aucune action appréciable sur le poids corporel, le métabolisme basal, la pression artérielle, la formule sanguine, le temps de coagulation, la calcémie, la cholestérolémie, la créatinurie, l'uricémie, la chlorémie,

la glycémie, sauf chez les sujets diabétiques, chez lesquels elle diminue; il n'apparaît pas d'albumine dans l'urine. L'influence sur le cycle menstruel est irrégulière : 11 fois sur 17, pas de modification; 6 fois, retard de 1-3 semaines; 4 fois, règles de quinzaine; l'action sur la glande mammaire est peu marquée et en tout cas transitoire.

Chez l'animal (Lapine), la dose de 80.000 à 150.000 U. R. en 6-57 jours ne détermine pas de lésions microscopiques du rein, du foie, de la surrénale, du cœur, du poumon (il n'est pas fait mention de l'état des organes génitaux). La dose de 10.000 U. S. s'est montrée inoffensive chez la Souris [CLAUBERG et BREIPOHL, 429].

Il faut, par conséquent, se garder aussi bien d'une crainte exagérée que d'une indifférence complète en ce qui concerne les inconvénients ou les dangers des fortes doses de folliculine; la sensibilité individuelle introduit en effet un facteur dont la valeur imprévisible incite à la prudence.

2. *Critères des doses à administrer.* — L'emploi de fortes doses de folliculine, outre qu'il est onéreux, ne peut donc être considéré comme inoffensif; dans bon nombre de cas, des doses plus faibles sont plus rationnelles, d'autant plus que les réactions individuelles limitent souvent l'intérêt d'un accroissement progressif des quantités administrées.

Ainsi, ZONDEK [2462⁷] compare les réactions de trois sujets atteints d'aménorrhée primitive, ayant reçu en 3 semaines, respectivement 100.000, 200.000 et 300.000 U. S. de folliculine. La réaction utérine contrôlée par la biopsie est maximum avec la plus faible dose; elle est nulle avec la dose de 200.000 U. S. : il est donc impossible de prévoir *a priori* la dose active. KAUFMANN, avec 15 millions d'unités de benzoate de folliculine, administrés en 7 mois, WAGNER [d'après COTTE, 490], avec 600.000 U. S. n'obtiennent pas de résultat. COTTE [490] ne pense pas que l'élévation des doses doive être systématique en cas d'échec; FRAENKEL [d'après COTTE, 490] estime que l'élévation des doses n'accroît que de 6 p. 100 les résultats positifs. Tout se passe comme s'il existait un seuil au-dessus duquel l'accroissement du taux de l'hormone administrée devient inefficace [MORRELL et coll., 1678]. Il est donc utile de rechercher s'il existe des moyens de se rendre compte, dans chaque cas particulier, si l'on a atteint la dose optima.

Le dosage de l'hormone dans le sang ou dans l'urine peuvent constituer de bons signes indicateurs de l'opportunité d'un accroissement des doses. La recherche de certains signes cliniques peut également révéler la saturation de l'organisme par l'hormone. PAPANICOLAOU et SHORR [1796] proposent l'examen de la sécrétion vaginale. Les glaires cervicales, par leur abondance, constituent un bon signe d'action

folliculaire [SIMONNET et BRANDWEIN, 2144]. D'après SAUPHAR [2014], lorsque l'on a obtenu une réaction mammaire (turgescence, congestion), la dose thérapeutique nécessaire est largement dépassée. Cette réaction constitue un excellent test, puisqu'on la voit au cours du cycle ovarien normal, ainsi que chez les petites filles traitées par la folliculine pour vaginite blennorragique.

Comment expliquer les échecs observés dans certains cas et comment comprendre la nécessité des quantités élevées de folliculine pure qu'il faut administrer pour imiter les effets de la sécrétion ovarienne ? Comment comprendre pourquoi la forte quantité de folliculine qui circule dans le sang pendant la grossesse n'exerce sur l'organisme de la Femme qu'une action relativement peu marquée, alors que des doses bien moindres, au cours du cycle menstruel ou lors de la ménopause, provoquent des réactions physiologiques souvent intenses.

Les deux hormones œstrogènes sont-elles qualitativement différentes ? On admet bien, actuellement, que le principe gonadotrope formé par l'antéhypophyse est différent du principe gonadotrope sécrété par le placenta.

Il est certain que la folliculine urinaire n'est pas identique à la folliculine ovarienne, mais la différence d'activité entre l' α -folliculine et la dihydrofolliculine n'est pas tellement grande; elle est d'ordre quantitatif, mais non d'ordre qualitatif.

Il faut sans doute tenir également compte du fait que l'action de la folliculine, comme d'ailleurs celle de toutes les hormones, de tous les agents pharmacodynamiques, dépend avant tout de l'état du tissu récepteur. ZONDEK [2462, note 10] estime qu'à égalité de pouvoir œstrogène vaginal, les préparations extraites du liquide folliculaire sont plus actives sur l'utérus que les préparations pures extraites de l'urine. Il suppose que les préparations ovariennes contiennent, outre la folliculine α , une substance activante ou une substance sensibilisatrice utérine. La nature de cette substance, sorte d'ambocepteur, reste à déterminer.

Il y aurait sans doute également lieu de tenir compte de la capacité de réaction du système endocrinien, en particulier de l'hypophyse antérieure, et peut-être aussi du fonctionnement hépatique et cortico-surrénal, en raison des rapports de la folliculine avec le cholestérol.

D. — GÉNÉRALITÉS SUR LA THÉRAPEUTIQUE PAR LA FOLLICULINE

1. *Les indications de la folliculine.* — Du point de vue physio-pathologique, la thérapeutique par la folliculine peut être substitutive, stimulatrice ou inhibitrice.

Elle est *substitutive* chaque fois qu'elle est destinée à remplacer une sécrétion d'hormone totalement supprimée ou simplement déficitaire.

Elle est *stimulatrice* quand elle cherche à réveiller un organe encore capable d'activité : une sécrétion insuffisante de folliculine entraîne l'hypofonctionnement d'un organe, lequel retentit à son tour sur l'activité de l'ovaire.

Elle est *inhibitrice* quand elle agit directement sur l'ovaire ou indirectement, par l'intermédiaire d'une autre glande à sécrétion interne, l'hypophyse par exemple.

Les indications de la folliculine peuvent être classées simplement de la manière suivante :

1° les indications évidentes, découlant des effets fondamentaux de la folliculine mis en évidence par la physio-pathologie et l'expérimentation ;

2° les indications spéciales, dont une interprétation pathogénique n'est pas aisée à trouver, mais qui découlent de l'observation clinique.

INDICATIONS ÉVIDENTES.

1. *Troubles du développement génital.*

- a) Infantilisme d'origine ovarienne.
- b) Hypoplasie génitale : utérine, ovarienne et mammaire.

2. *Troubles de la menstruation.*

- a) Aménorrhée primitive.
- b) Aménorrhées secondaires.
- c) Hypoménorrhée, Oligoménorrhée, Dysménorrhée.
- d) Troubles divers en relation avec la menstruation : migraine, urticaire, etc.

3. *Troubles de la grossesse.*

- a) Stérilité.
- b) Vomissements incoercibles.
- c) Déclanchement du travail.

4. *Affections de la glande mammaire et lactation, nouveau-né.*

- a) Hypoplasie mammaire.
- b) Mammite scléro-kystique de RECLUS.
- c) Lactation préménopausique.
- d) Montée laiteuse.
- e) Prématurés.

5. *Troubles de la ménopause naturelle ou artificielle.*6. *Psychoses et troubles de la libido.*

- a) Troubles psychiques liés à l'hypoovarisme.
- b) Frigidité.

7. *Troubles endocriniens ou généraux.*

- a) Obésité ovarienne.
- b) Troubles d'origine hypophysaire.
- c) Troubles d'origine thyroïdienne.
- d) Diabète sucré.

INDICATIONS SPÉCIALES.

1. *En rapport avec le tractus génito-mammaire.*

- a) Vaginite gonorrhéique.
- b) Kraurosis de la vulve.
- c) Prurit vulvaire.

2. *Autres affections.*

Troubles articulaires et osseux : rhumatisme articulaire, ostéoporose; affections du sang: hémophilie, anémie pernicieuse; affections dermatologiques : hypertrichose, alopecie, impétigo, acné, eczéma.
Rétinite pigmentaire.

2. **Contre-indications.** — Les contre-indications de la folliculine sont peu nombreuses; elles sont représentées en principe par l'hyperfolliculinisme, dont SÉGUY [2088] a tracé le tableau très net qui suit :

1° Congestion mammaire très précoce dans le cycle, très intense, très douloureuse.

2° Douleur intermenstruelle plus ou moins vive, siégeant au niveau des deux ovaires, mais prédominant en général sur l'un d'eux.

3° Sécrétion cervicale translucide, anormale en intensité et en durée.

4° Règles en général douloureuses, trop abondantes, avec des caillots, mélangées de glaires. On observe fréquemment dans les règles la présence de débris muqueux, pouvant aller jusqu'à l'exfoliation totale de la muqueuse utérine (dysménorrhée membraneuse). Le plus souvent, le cycle est raccourci, parfois jusqu'à trois semaines et même deux.

5° Il est plus rare que les règles soient insuffisantes. L'écoulement menstruel de sang pâle peut devenir insignifiant et il existe presque toujours dans cet écoulement des débris muqueux. Cette menstruation insuffisante s'accompagne du gonflement des seins, qui persiste parfois après la fin des règles, ce qui permet de rattacher cette insuffisance menstruelle à sa véritable cause : l'hyperfolliculinémie.

A ces signes, qui se rapportent aux troubles menstruels, il faudrait ajouter la puberté précoce et, probablement, la fibro-myomatose.

3. Remarques générales relatives au traitement. — Il est un certain nombre de remarques qui pourront paraître évidentes, mais qu'il convient cependant d'énoncer, car malgré leur légitimité et leur importance, elles sont souvent négligées dans la conduite du traitement.

Quel que soit le trouble en cause, la folliculine ne constitue qu'un facteur du traitement, lequel doit toujours comporter une partie générale, plus ou moins importante suivant le cas, dont nous ne parlerons pas.

Du point de vue strictement hormonal, la folliculine n'est pas la seule hormone ovarienne; très souvent, comme nous aurons l'occasion de le faire remarquer, l'emploi de l'hormone lutéinique représente le complément nécessaire de la thérapeutique par la folliculine; l'hormone gonadotrope hypophysaire doit aussi être utilisée à l'occasion.

Quant au reste de l'arsenal endocrinien il présente souvent des indications très précises, comme c'est par exemple le cas de l'insuline dans les métrorragies [cf. HOEVEN, 1102].

Dans ce qui suit, nous nous limiterons à l'emploi de la folliculine en nature, laissant de côté l'emploi cependant parfois indiqué des extraits ovariens proprement dits (1).

(1) Consulter sur ce point, parmi les travaux de langue française : CARNOT [375], LAROCHE [1392].

CHAPITRE III

LA FOLLICULINE DANS LES TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT GÉNITAL ET L'AMÉNORRHÉE PRIMITIVE

A. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

L'emploi de la folliculine peut être proposé chez la jeune fille dont les règles ne s'établissent pas ou s'établissent mal. Le point le plus important dont il faille tenir compte dans ce cas est l'âge du sujet, les signes extérieurs de son développement général, ses antécédents pathologiques personnels et héréditaires, son état de santé actuel [LAROCHE et MEURS-BLATTER, 1393].

L'âge est évidemment le facteur principal; il faut tenir compte non seulement de l'âge moyen de l'établissement de la puberté sous nos climats, mais aussi de l'hérédité. L'emploi de la folliculine est souvent contre-indiqué : une thérapeutique intempestive risque en effet de déséquilibrer le système endocrinien et de rompre l'harmonie du développement général.

Chez certains sujets, le développement corporel est retardé, le degré d'évolution des caractères sexuels secondaires est en rapport avec celui du soma.

Il n'y a pas lieu de stimuler le développement des voies génitales indépendamment de la fonction ovarienne. Le traitement folliculinique est ici de second plan par rapport au traitement général. Toutefois, de petites doses de folliculine, 5-10 U. I. *per os* plusieurs fois par semaine, pendant de longues périodes, sont indiquées pour favoriser le développement du tractus génital. On se souviendra que la manifestation la plus précoce de la réaction folliculaire est le développement mammaire [LISSER, 1478].

Chez d'autres sujets, le développement corporel est normal, les caractères sexuels sont ébauchés ou sont en rapport avec l'âge du sujet, mais la menstruation n'apparaît pas.

Il y a lieu de distinguer deux cas, suivant le degré de développement de l'appareil génito-mammaire : ceux où une hypoplasie génitale plus ou moins accentuée, ceux, au contraire, dans lesquels le développement du tractus génital est normal ou voisin de la normale.

Les aménorrhées de la première catégorie sont, évidemment, les plus difficiles à traiter. On peut, en effet, espérer obtenir le développement utérin par l'administration de folliculine, mais le traitement ainsi réalisé ne sera pas sûrement complet puisque le développement de l'ovaire, dont le jeu normal est nécessaire pour que la thérapeutique ne soit pas condamnée à être constamment substitutive, n'est pas assuré.

L'état général du sujet doit être pris en considération et aucune thérapeutique locale ne sera justifiée, si elle n'est pas soutenue par une amélioration de la nutrition générale. La folliculine n'est pas une panacée et, encore une fois, il faut se souvenir que la thérapeutique analytique n'est que préface à la thérapeutique synthétique polyvalente, la seule efficace.

Il y a lieu, dans ces cas, d'interroger très soigneusement le fonctionnement des glandes endocrines [COTTE, 490], l'hypophyse et la thyroïde en particulier, de rechercher dans quelle mesure il est opportun d'associer à la folliculine l'administration, simultanée ou intercalaire, de lobe antérieur d'hypophyse à action somatotrope ou gonadotrope, d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine et de ne pas oublier que l'aménorrhée doit souvent être considérée comme une réaction de défense.

Avant d'instituer un traitement, il faut éclairer le pronostic au moyen des données fournies par l'examen gynécologique et par la recherche d'une ébauche de cycle ovarien.

L'examen gynécologique renseigne sur le degré d'hypoplasie génitale, sur l'existence de malformations. La recherche d'équivalents de la menstruation absente, le dosage de la folliculine sanguine ou urinaire, permettront de savoir si l'activité ovarienne est nulle ou si, au contraire, elle existe, bien qu'insuffisante, pour déclancher les règles.

Si l'on prescrit un traitement par la folliculine, l'influence de celui-ci sera suivie par un examen gynécologique comportant l'appréciation de la réaction morphologique utérine et d'une réaction mammaire, et, si possible, l'existence d'une réaction cervicale. Les dosages d'hormones urinaire ou sanguine pourront également être utiles.

Le traitement de l'aménorrhée primitive peut donc être envisagé dans deux cas :

- 1° Aménorrhée primitive avec hypoplasie des organes génitaux.
- 2° Aménorrhée primitive sans hypoplasie génitale.

B. — AMÉNORRHÉE PRIMITIVE AVEC HYPOPLASIE GÉNITALE

Dans ces cas, il faut avant tout obtenir le développement des voies génitales. Celui-ci dépend surtout de l'action de la folliculine, laquelle doit être *intense et prolongée*.

Le développement de l'utérus n'est pas toujours considérable au moment où une hémorragie utérine apparaît. Cette hémorragie ne correspond qu'exceptionnellement à une menstruation vraie, la muqueuse utérine ayant le caractère prégravidique. Dans les rares cas où il en est ainsi [KAUFMANN, 1218], on peut se demander si la réaction lutéinique ne dépend pas d'une action lutéinisante seconde à l'effet de fortes doses de folliculine sur l'antéhypophyse. Les auteurs préconisent souvent l'association de l'hormone lutéinique à l'hormone folliculaire.

KAUFMANN [1218] a rapporté plusieurs observations dans lesquelles l'administration de folliculine seule lui a permis d'obtenir une hémorragie utérine.

Dans un premier cas, il s'agit d'une jeune fille de 19 ans. L'utérus est petit, du volume d'une noisette. En 2 mois, il administre, par voie sous-cutanée, 350.000 U. S. de folliculine, puis, pendant 4 mois, 1.000.000 d'U. S., soit en tout 1.350.000 U. S. d'hormone. Pendant la dernière semaine du traitement, apparaît une hémorragie qui dure 4 jours. Dans ce cas, le développement utérin était faible.

Dans un deuxième cas, chez une jeune fille de 17 ans, l'administration, en 3 semaines, de 300.000 U. S. s'accompagne, au cours de la 3^e semaine, d'une hémorragie durant 2 jours. Une nouvelle administration de 600.000 U. S. détermine une augmentation du volume de l'utérus, lequel double son volume primitif.

Dans un troisième cas, il s'agit d'une jeune fille de 18 ans, dont l'utérus a le volume d'une noisette. L'administration, en 6 semaines, de 600.000 U. S. de folliculine est accompagnée d'une hémorragie utérine durant 3 jours, laquelle cesse après la suspension du traitement. Une nouvelle administration de 200.000 U. S. en 3 semaines fait doubler le volume de l'utérus.

Ultérieurement, KAUFMANN [1222] rapporte 10 cas d'aménorrhée primitive avec hypoplasie, dont 6 ont été traités avec succès par de fortes doses de benzoate de dihydro-folliculine: 3 millions à 18 millions d'unités internationales (0,3 g. à 1,8 g. d'hormone) administrées en 3-5 mois.

JANSON [1151] obtient un résultat positif dans un cas d'aménorrhée

primitive, avec hypoplasie utérine, en administrant, en 27 jours, 500.000 U. S. d'après le schéma suivant : 1^{er} et 5^e jours, 25.000 U. S. ; 8^e, 11^e, 15^e et 19^e jours, 50.000 U. S. ; 23^e jour, 100.000 U. S. ; 25^e jour, 50.000 U. S. ; 27^e jour, 100.000 U. S. La menstruation s'est produite du 27^e au 32^e jour.

Tous les auteurs sont d'accord sur l'emploi de doses élevées pouvant atteindre et même dépassant 1 million d'U. S. [LOESER, 1490, 1493; CLAUBERG, 425, 426; PREISSECKER, 1879; KURZROCK, WILSON et CASSIDY, 1339] ou de doses moyennes répétées [GUGGISBERG, 960; LISSER, 1478; MARKALOUS, 1563; WAGNER, 2338; MASAO et NAGAI, 1600].

L'administration simultanée d'hormone lutéinique permet en général d'obtenir une hémorragie correspondant à la menstruation.

LOESER [1490] rapporte l'observation d'une Femme de 26 ans, atteinte d'aménorrhée primitive avec hypoplasie : le vagin est court et étroit ; l'utérus infantile, mais palpable. Il institue le traitement suivant : 1^o Pendant 38 jours, 400.000 U. S. de folliculine, puis 40 U. de corps jaune en 4 jours. Le 44^e jour apparaît une menstruation durant 5 jours. 2^o Pendant 16 jours, 330.000 U. S. de folliculine, puis 50 U. de corps jaune en 5 jours. Le 22^e jour apparaît une hémorragie durant 6 jours. 3^o Pendant 16 jours, 300.000 U. S. de folliculine, puis 50 U. de corps jaune pendant 5 jours. Le 22^e jour apparition d'une nouvelle hémorragie reconnue par curetage comme étant une véritable menstruation.

Dans un autre cas, il s'agit d'une Femme de 38 ans, de petite taille, ne présentant de poils ni au pubis ni aux aisselles. Au toucher rectal, l'utérus a le volume d'une fève. L'administration, pendant 15 jours, de 300.000 U. S. de folliculine, puis de 50 U. de corps jaune en 5 jours, s'accompagne de l'apparition, le 22^e jour, d'une menstruation durant 5 jours. L'examen décèle un utérus long de 3 centimètres, la muqueuse utérine montre un état prégravidique.

CLAUBERG [424] administre 300.000 U. I. de folliculine, puis 100 U. de corps jaune à une jeune fille de 18 ans atteinte d'aménorrhée primitive avec hypoplasie génitale ; il obtient une hémorragie sur un utérus à caractère prémenstruel.

LOESER [1489, 1491] préconise le schéma suivant : les 1^{er} et 17^e jours, 100.000 U. I. ; les 14^e et 19^e jours, 50.000 U. I. ; puis 10 U. de corps jaune, les 22^e, 23^e, 24^e, 25^e et 26^e jours.

D'après KAUFMANN [1222], le schéma du traitement est le suivant : 25.000 U. I. les 1^{er}, 4^e, 7^e et 14^e jours ; 7 U. de corps jaune les 19^e, 20^e, 21^e, 22^e et 23^e jours.

A notre sens, le traitement doit comporter deux périodes. Dans la première, on tentera, par une action folliculinique intense, continue

et prolongée : 500 à 2.000 U. I. par semaine, d'obtenir, conjointement avec d'autres traitements appropriés, le développement des voies génitales.

Dans une seconde phase, on traitera comme il est dit plus loin à propos des aménorrhées secondaires (p. 317).

c. — AMÉNORRHÉE PRIMITIVE SANS HYPOPLASIE GÉNITALE

KAUFMANN [1218] en rapporte plusieurs cas, dans lesquels il a associé le traitement lutéinique au traitement folliculinaire.

Cas n° 3. — 17 ans, utérus de 6 centimètres ; 300.000 U. S. en 4 semaines, puis, en 5 jours, 50 U. de lutéine. 3 jours après, hémorragie de 5 jours. De nouveau, 150.000 U. S. de folliculine, puis 50 U. de corps jaune : 2 jours après, hémorragie, aspect de la phase sécrétoire, présence de glycogène.

Cas n° 5. — 18 ans, utérus de 6 centimètres ; 200.000 U. S. de folliculine en 20 jours, puis, en 5 jours, 50 U. de lutéine. Deux jours après la fin du traitement, hémorragie de 4 jours. L'examen de la muqueuse montre l'aspect de la phase proliférative, sans transformation sécrétoire. La répétition du même traitement provoque une hémorragie de 2 jours ; la muqueuse présente l'aspect sécrétoire, mais moins typique que chez la Femme castrée traitée d'une manière analogue. Repos de 7 semaines, pas d'hémorragie. 200.000 U. S. en 15 jours, interruption de 3 semaines, pas d'hémorragie. Nouveau traitement avec 200.000 U. S. et 35 U. d'hormone lutéinique : hémorragie.

Le traitement de ces formes d'aménorrhées peut être conduit comme celui des aménorrhées secondaires du type 1 (p. 318).

CHAPITRE IV

LA FOLLICULINE DANS LES AMÉNORRHÉES SECONDAIRES

A. — REMARQUES GÉNÉRALES

L'indication thérapeutique de la folliculine la plus couramment admise est le traitement des aménorrhées ; mais cette indication, qui paraît évidente, n'est cependant pas toujours aussi rationnelle qu'on peut le penser. La folliculine est en effet, à l'état physiologique, le témoin de la maturation folliculaire ; sa production n'exige pas nécessairement la présence du corps jaune, pas plus qu'elle n'implique son développement.

Lorsque la folliculine, administrée suivant des modalités appropriées, détermine une hémorragie utérine, cette hémorragie ne représente pas toujours une menstruation vraie, puisqu'elle peut apparaître sans qu'il y ait eu action lutéinique, et même sans qu'il y ait eu ovulation (p. 172).

On admet par définition que la folliculine n'exerce pas d'action sur l'ovaire : cette manière de voir est trop étroite ; nous avons rapporté plus haut (pp. 88 et 101) des documents expérimentaux prouvant que la folliculine peut exercer une action ovarienne directe ; d'autre part, du fait de son influence sur l'hypophyse antérieure, on doit reconnaître à la folliculine une action indirecte sur tout le fonctionnement ovarien.

Enfin, il ne faut pas tenir pour négligeables les réactions du tissu récepteur ; les modifications anatomiques et fonctionnelles dont l'utérus est le siège peuvent le rendre plus apte à répondre au stimulus ovarien, même sans que celui-ci soit directement modifié.

Le traitement des aménorrhées secondaires, pour être rationnel, doit comporter un examen général et un examen gynécologique approfondis, car un diagnostic étiologique et pathogénique, souvent très délicat à poser, est indispensable à l'établissement d'une thérapeutique efficace.

L'interprétation de l'origine des troubles ne présente pas de difficulté, dans le cas où l'aménorrhée est consécutive à la castration chirurgicale ; il en est tout autrement dans les cas les plus nombreux d'aménorrhées secondaires, même de celles qui sont consécutives à la radiothérapie.

Pour certains cliniciens, il n'y a jamais lieu de traiter l'aménorrhée, surtout par le moyen de la folliculine : « La recherche thérapeutique d'une menstruation, principal signe d'un échec fonctionnel normal, nous paraît incompatible avec la conception de l'art de guérir, et surtout par les hormones sexuelles actuellement connues » [KREIS, 1305]. Pour d'autres, l'aménorrhée est un état qui doit être accepté sans regret : « Après un examen approfondi du sujet pour essayer de déterminer la cause du symptôme, un des plus grands services que le médecin peut rendre est de faire comprendre à la patiente l'innocuité essentielle de l'aménorrhée en soi, et de lui expliquer, le plus simplement possible, la signification réelle de la menstruation, en insistant particulièrement sur le fait qu'elle n'a pas pour objet de débarrasser l'organisme de substances toxiques. Chez de nombreux sujets, en particulier chez ceux qui approchent le milieu de l'existence, ou chez lesquels la crainte de la stérilité ne vient pas compliquer la situation, rien de plus n'est nécessaire » [NOVAK, 1755].

Il nous semble plus près du bon sens et de la physiologie de la Femme de considérer la menstruation, en dehors de la grossesse, comme le signe clinique le plus sûr d'un fonctionnement normal de l'appareil génital. Il faut reconnaître cependant que la suppression de la menstruation ne correspond pas toujours uniquement à un trouble ovarien et que, réciproquement, si un traitement hormonal ovarien constitue un moyen thérapeutique important, il ne représente qu'un chaînon dans une suite de facteurs dont il importe surtout de connaître le chef de file et la séquence.

B. — AMÉNORRHÉES SECONDAIRES

De très nombreux cas d'aménorrhée secondaire ont été rapportés ; il serait oiseux de les rappeler. Nous essaierons d'en tirer quelques remarques utiles pour l'établissement des grandes lignes du traitement par la folliculine, car chaque cas particulier constitue un problème spécial qui doit être résolu pour lui-même.

Le traitement hormonal des aménorrhées secondaires diffère suivant leur origine. La manière la plus rationnelle d'exposer les directives

de cette thérapeutique est de commencer par le cas le plus simple, le plus schématique, celui qui se rapproche le plus des conditions expérimentales : l'aménorrhée qui suit l'ovariectomie ; viennent ensuite l'aménorrhée consécutive à la castration par les rayons, puis les aménorrhées secondaires proprement dites.

1. *Aménorrhée par ovariectomie.* — Ces aménorrhées sont restées longtemps rebelles à l'opothérapie et, cependant, leur traitement constitue, en quelque sorte, la pierre de touche de la thérapeutique par la folliculine, puisque ces cas représentent, en clinique humaine, l'équivalent de l'expérimentation.

La *castration chirurgicale* entraîne, du point de vue endocrinien, deux conséquences immédiates : la cessation de la sécrétion de folliculine, l'inutilisation de la sécrétion gonadotrope hypophysaire. La suppression de la sécrétion folliculaire cause, entre autres troubles, la disparition de l'action frénatrice de l'hormone ovarienne sur l'antéhypophyse. Cet effet, ainsi que les répercussions sur le soma en général, peut être compensé par l'administration de folliculine. Les troubles d'origine hypophysaire peuvent également être considérés comme justiciables de cette thérapeutique, puisque l'administration de fortes doses de folliculine est capable d'amener l'inhibition de la sécrétion hypophysaire.

L'atrophie du tractus génital qui suit l'ovariectomie peut être compensée par l'administration de folliculine à doses convenables. Chez la Guenon, on observe :

1° l'œdème et la congestion du tégument sexuel ; on peut obtenir un état comparable à celui qui est observé à l'œstrus chez l'animal entier [ALLEN, 34 ; PARKES et ZUCKERMAN, 1825 ; POWERS, VARLEY et MORRELL, 1873] ;

2° la diminution et la disparition des leucocytes dans le frottis vaginal, leur remplacement par des cellules épithéliales et l'apparition de cellules kératinisées. La paroi vaginale s'hypertrophie et se différencie en deux zones : une zone profonde, de nouvelle formation, se colorant bien ; une zone superficielle, se colorant mal ; il n'y a pas de couche kératinisée ;

3° le développement du col qui s'accompagne d'une infiltration leucocytaire intense et d'une reprise d'activité de la sécrétion muqueuse des glandes [PARKES et ZUCKERMAN, 1825] ;

4° le développement de l'endomètre, dans lequel on voit de nombreuses mitoses, à la fois dans l'épithélium superficiel et dans les glandes ; à ce niveau, il est riche en glycogène [ROBERTSON, MADDUX et ALLEN, 1955], comme chez l'animal normal [CORNER, 480 ; HISAW,

1093]. D'une manière générale, le tissu épithélial subit une hypertrophie remarquable, mais la transformation obtenue n'atteint jamais le stade prémenstruel. A la suite de la cessation des injections ou bien de la diminution de la quantité d'hormone folliculaire injectée, vers le 7^e-9^e jour qui suit, il se produit une hémorragie durant de 1 à 3 jours, quelquefois 6 jours, généralement peu abondante.

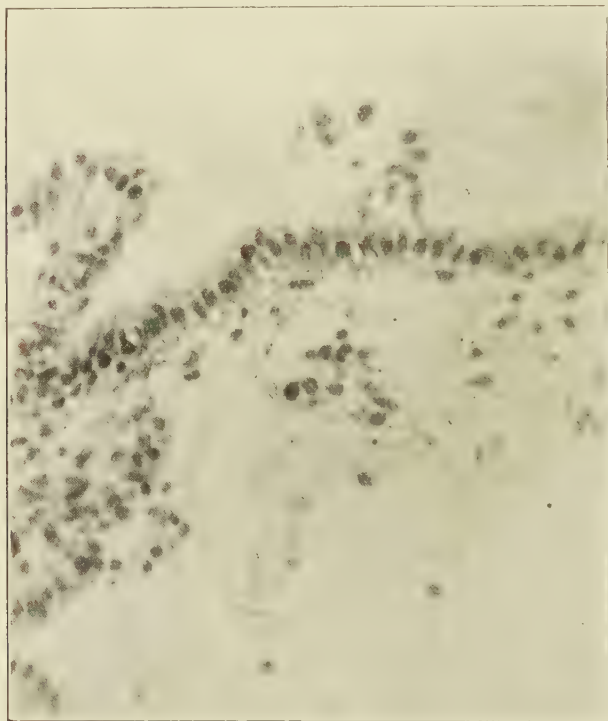


FIG. 17. — Endomètre avant traitement par la folliculine, présentant les caractères de l'atrophie de castration. [D'après WERNER et COLLIER, 2371.]

WERNER et COLLIER [2371, 2372] ont étudié avec soin plusieurs Femmes ovariectomisées, avec conservation de l'utérus. Il n'y a pas de sécrétion vaginale, les seins sont atrophiés, les troubles fonctionnels sont ceux de l'aménorrhée complète. Le traitement institué comporte l'administration, par périodes de 28 jours, de 200, puis 300 et 400 U. R. de folliculine par voie sous-cutanée.

Au cours de ce traitement, les signes cliniques suivants ont été observés :

Au niveau des *seins* : développement, sensation de réplétion, érection des mamelons, du 4^e au 10^e jour après le commencement du traitement.

Au niveau de l'*utérus* : le col est plus coloré, plus vascularisé ; il devient perméable vers la fin de la 1^{re} semaine ; une sécrétion muqueuse apparaît du 4^e au 14^e jour.

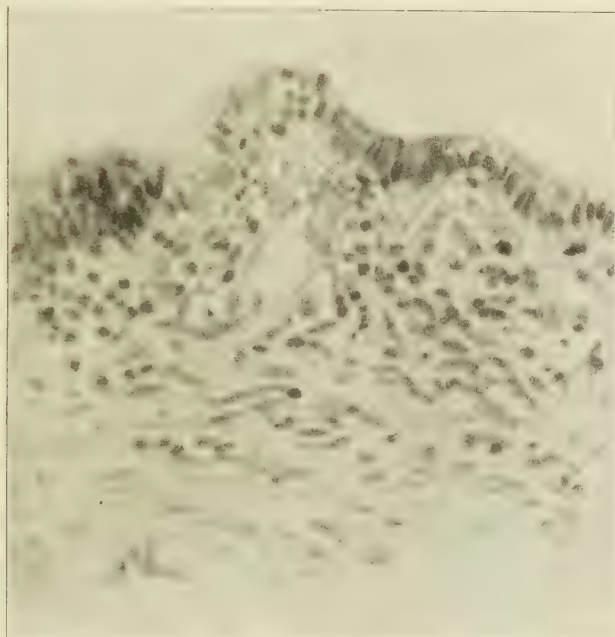


FIG. 18. — Endomètre après l'administration quotidienne de 200 U. R. de folliculine. [D'après WERNER et COLLIER, 2371.]

Pendant le traitement, des hémorragies ont été observées dans tous les cas, sauf chez le sujet hystérectomisé ; les signes généraux sont identiques à ceux de la menstruation vraie : fatigue, douleur lombosacrée, réplétion abdominale, sensation de lourdeur des organes pelviens, accentuation des signes mammaires.

CAS N° 1. — 4 menstruations durant le traitement : 1^{re}, le 10^e jour du traitement (3 jours après le curetage) ; 2^e, le 44^e jour du traitement (22 jours après le curetage), durée 4 jours ; 3^e, le 64^e jour du traitement (20 jours après le curetage), durée 24 jours ; 4^e, le 84^e jour du traitement (44 jours

après le curetage). Le 1^{er} curetage avait montré des signes d'endocervicite; dans les autres prélèvements, ces lésions ne sont plus apparentes.

CAS N° 2. — Pas d'utérus, col long, endomètre du type intermenstruel, pas d'hémorragies.

CAS N° 3. — 1^{re} menstruation, le 5^e jour du traitement, durée 2 jours; 2^e, le 11^e jour du traitement, durée 24 heures; 3^e, le 39^e jour du traitement (11 jours après le curetage), durée 2 jours; 4^e, 94^e jour du traitement (10 jours après le curetage), durée 2 jours; endomètre du type intermenstruel.

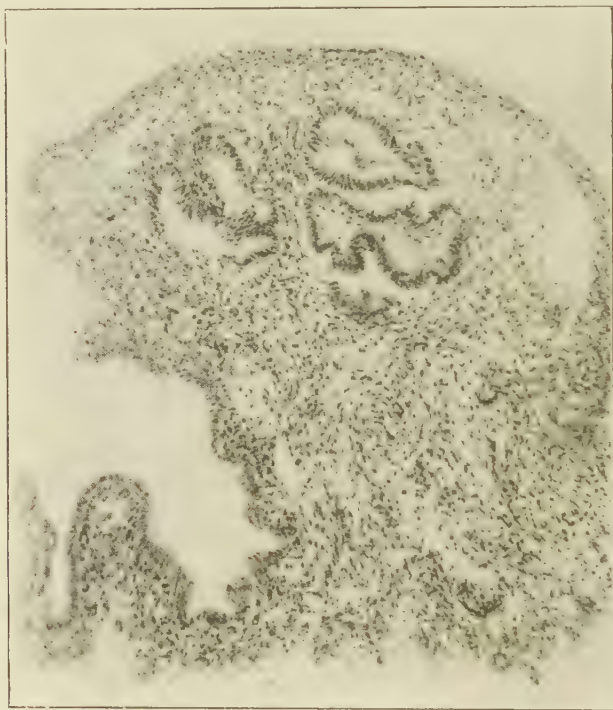


FIG. 19. — Endomètre au 81^e jour de traitement (sujet n° 3).
[D'après WERNER et COLLIER, 2371.]

CAS N° 4. — 1^{re} hémorragie, le 84^e jour du traitement, durée 2 jours; 2^e, le 89^e jour du traitement, durée 2 jours.

CAS N° 5. — 1^{re} hémorragie, le 16^e jour du traitement; 2^e, le 49^e jour du traitement (28 jours après le dernier curetage), durée 4 jours.

La libido a été nulle dans le cas du sujet hystérectomisé; dans les autres cas, elle a été accrue.

Voici quelques exemples des résultats des examens histologiques des biopsies de muqueuse utérine pratiquées au cours du traitement :

Cas n° 1. — L'endomètre, avant le traitement, est mince, les glandes sont peu nombreuses et peu développées, le chorion est œdémateux, infiltré de leucocytes. Au niveau du col, il y a métaplasie de l'épithélium cylindrique en épithélium stratifié; l'infiltration leucocytaire est peu marquée (lymphocytes et cellules plasmatiques); on constate la présence de tissu fibreux de formation récente. L'examen pratiqué une semaine après le début du traitement montre l'augmentation de l'intensité des processus inflammatoires, phénomène qui n'apparaît à aucun moment chez les autres sujets, qui étaient nor-

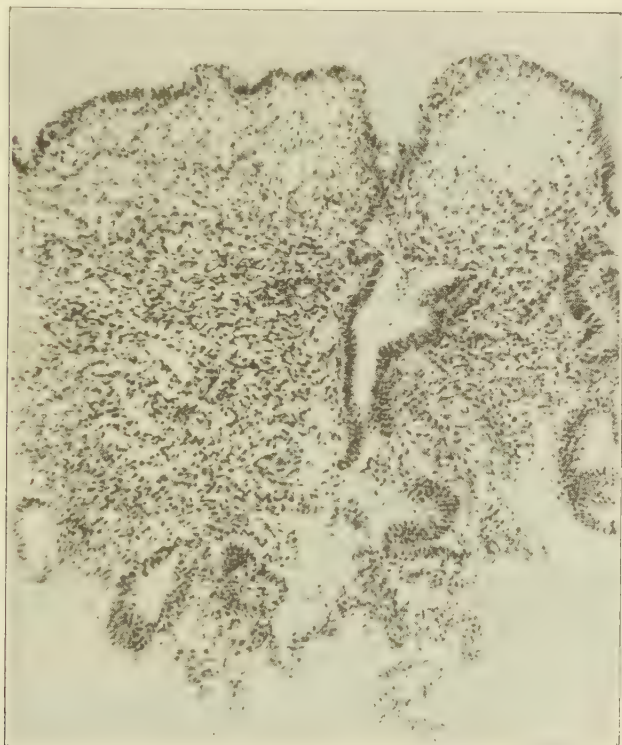


FIG 20. — Endomètre au 84^e jour de traitement (sujet n° 4).
[D'après WERNER et COLLIER, 2371.]

maux, alors qu'il y avait un certain degré d'endocervicite dans ce cas. Les auteurs attribuent cette accentuation au curetage; d'ailleurs, les processus inflammatoires disparaîtront au cours du traitement par la folliculine. A la fin du traitement, l'épaisseur de l'endomètre est accrue, mais elle est encore nettement inférieure à celle d'un endomètre normal; les glandes sont plus nombreuses et plus tortueuses, le stroma est riche en cellules, les vaisseaux sont remarquablement congestionnés. L'infiltration observée n'est pas en rapport avec l'inflammation, puisqu'elle a apparu alors que les processus inflam-

matoires avaient complètement disparu. Elle doit être attribuée à l'action de la folliculine (fig. 17 et 18).

Dans le cas n° 2, l'accroissement de la sécrétion cervicale est très net.

Cas n° 3. — L'endomètre est très atrophié au début du traitement. Les prélèvements ne montrent pas de formations glandulaires. On n'observe aucune modification jusqu'à la 3^e semaine. A la fin du traitement, l'endomètre



FIG. 21. — Endomètre au 84^e jour du traitement (sujet n° 4).
[D'après WERNER et COLLIER, 2371.]

est fortement épaissi, les cellules sont plus nombreuses et plus colorables; les glandes sont rares, mais profondes, assez divisées, il n'y a pas de prolifération intracanaliculaire. Les cellules du stroma sont normales, la congestion est intense (fig. 19).

Cas n° 4. — L'atrophie est un peu moins accentuée que dans les cas précédents. Après deux semaines de traitement, pas de changement. A la 3^e

semaine, le développement est plus marqué qu'après la 12^e semaine dans les cas 1 et 3. Les glandes sont longues, la congestion est intense, on observe des hémorragies sous-épithéliales. A la 12^e semaine, l'endomètre est plus épais qu'à l'état normal, les glandes plus nombreuses qu'au début, mais moins qu'à l'état normal. Leur lumière est de calibre variable; elles sont quelquefois divisées, kystiques, avec des prolongements papillaires intrakystiques; l'ensemble rappelle l'aspect de l'hyperplasie endométriale (fig. 20, 21 et 22).

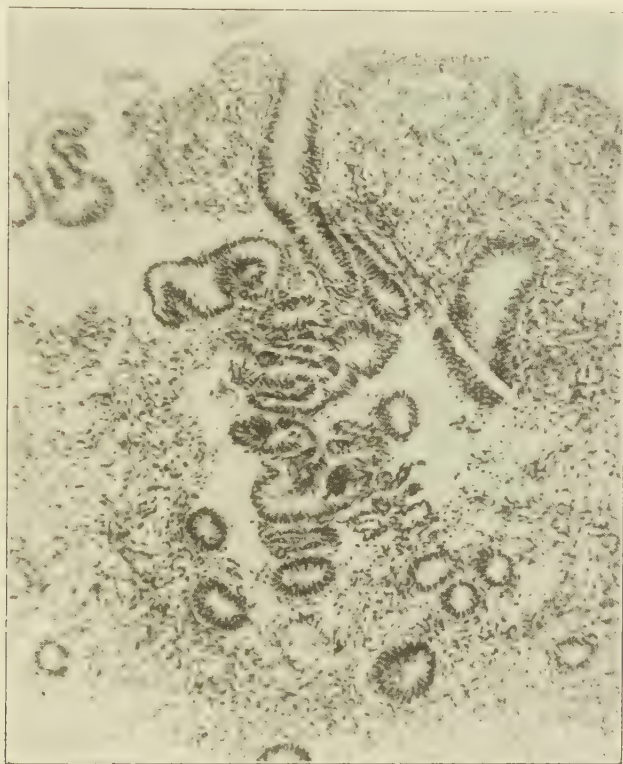


FIG. 22. — Endomètre au 84^e jour du traitement (sujet n° 4).
[D'après WERNER et COLLIER, 2371.]

Cas n° 5. — Les prélèvements du début n'apportent pas d'éléments figurés. A la 2^e semaine, l'hyperplasie de l'endomètre est nette, la congestion est modérée, le stroma se densifie, il y a quelques glandes. A la 3^e semaine, la densité du stroma est accrue, les glandes sont plus nombreuses, leur lumière agrandie; à la 12^e semaine, l'endomètre est aussi épais qu'un endomètre intermenstruel. Le stroma est d'apparence normale, les glandes sont nombreuses et atypiques comme dans le cas précédent; la congestion est intense (fig. 23).

Plusieurs remarques peuvent être tirées de ces examens. Dans l'ensemble, l'épaisseur de l'endomètre diminue chez les sujets ovariectomisés, les glandes sont rares et courtes, le stroma est lâche, fibrillaire, à cellules fusiformes, mais l'atrophie de l'endomètre, qui suit la castration, n'est pas en rapport avec l'ancienneté de l'opération. Après le

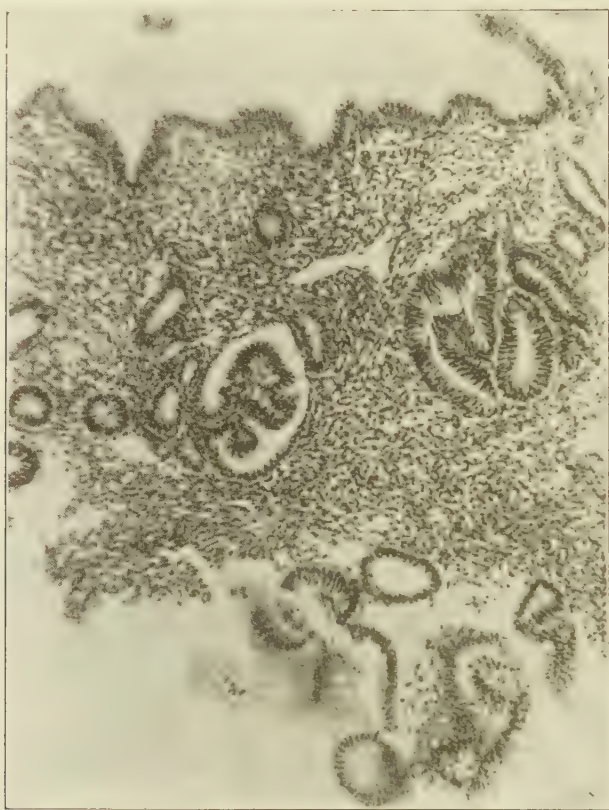


FIG. 23. — Endomètre au 84^e jour du traitement (sujet n° 5).
[D'après WERNER et COLLIER, 2371.]

traitement, l'hyperplasie de l'endomètre est nette dès la 3^e semaine ; dans 3 cas sur 4, le stroma se redifférencie, ainsi que l'épithélium, dont les cellules sont plus colorables, à contours plus nets. La congestion est intense, avec néo-formation de vaisseaux à parois minces. Les glandes montrent une croissance atypique ; leur forme est irrégulière, comme dans l'hyperplasie endométriale.

En aucun cas, les auteurs n'ont décelé les modifications prémens-

truelles de la muqueuse, bien que les prélèvements aient souvent été faits au moment d'une hémorragie. L'épaisseur de l'endomètre est parfois comparable à celle que l'on observe au cours de l'intermenstruum; elle n'a jamais atteint celle du premenstruum. L'hémorragie obtenue ne correspond donc pas à une menstruation vraie. (Voir aussi ROCK [1973].)

OPPORTUNITÉ DU TRAITEMENT FOLLICULINIQUE DANS L'AMÉNORRÉE CONSÉCUTIVE A LA CASTRATION CHIRURGICALE. — COTTE [490] estime que l'emploi de la folliculine dans l'hystérectomie complète est irrationnel:

« L'exemple le plus frappant nous paraît être celui de la ménopause chirurgicale, dont on espère atténuer les troubles en prescrivant de la folliculine. En vérité, que peut-on espérer d'un pareil traitement ? La physiologie montre que la folliculine est, avant tout, l'hormone du rut et qu'elle provoque surtout un état congestif plus ou moins accusé du tractus génital. A quoi bon l'utiliser dès lors, s'il n'y a plus d'utérus ? Cela se défend encore moins que la conservation ou la greffe d'un ovaire seul, après l'ablation de l'utérus, car, dans ce cas, on peut supposer que si la folliculine n'a plus à exercer son action sur le tractus, du moins les autres hormones que l'ovaire conservé ou greffé peut produire pourront continuer à exercer la leur. »

Cette remarque est judicieuse, si on limite l'action de la folliculine au tractus génital et si l'on admet que les troubles de la ménopause sont simplement causés par l'absence de réaction utérine. Mais une telle manière de voir nous paraît un peu étroite. L'action de la folliculine déborde le tractus génito-mammaire, la suppression de sa formation entraîne des troubles endocriniens liés d'une part à la suppression de l'action qu'elle exerce sur les glandes endocrines, l'hypophyse en particulier, d'autre part à la disparition d'un organe qui est le récepteur de certaines sécrétions, la sécrétion gonadotrope hypophysaire par exemple. Le rôle de la folliculine dans l'équilibre hypophyso-génital ne peut être tenu par une autre hormone.

On peut se demander dans quelle mesure les réactions utérines sont nécessaires au bien-être de la Femme, mais on ne peut mettre en question le fait que la suppression de l'action de la folliculine sur l'anté-hypophyse et la suppression de l'utilisation des hormones gonadotropes par l'ovaire ne soit pas cause de répercussions importantes.

Il est possible de suppléer à l'absence de l'ovaire, en ce qui concerne la réaction hypophysaire, par l'administration de folliculine ; mais ce traitement ne pourra, en aucune façon, compenser la non-utilisation par l'organisme des hormones hypophysaires; c'est vraisemblablement dans ce fait qu'il faut chercher l'origine de certains troubles observés dans la ménopause chirurgicale et dans la ménopause spontanée.

L'emploi de la folliculine dans les aménorrhées chirurgicales est donc judicieux, au moins tout de suite après l'intervention, alors que l'équilibre endocrinien n'est pas rétabli. Il n'est peut-être pas indispensable, si un fragment de muqueuse utérine est conservé, de chercher à obtenir une menstruation, comme certains le préconisent, mais il est nécessaire d'imiter les variations du taux de la folliculine qui caractérisent l'état normal.

MODALITÉS DU TRAITEMENT. — Les doses nécessaires pour obtenir les réactions de l'endomètre sont diversement appréciées.

NEUSTAEDTER [1727] recommande les fortes doses, 50.000-80.000 U. R. en 35 jours; KAUFMANN [1218, 1222], les doses de 500.000 à 1 million d'unités internationales; LOESER [1492], 1 à 2 millions d'unités internationales de folliculine et 40 à 50 unités-Lapin d'hormone lutéinique. Il y a lieu d'être réservé sur l'opportunité de ces doses élevées, surtout lorsque le tissu utérin récepteur est peu abondant. GERIN-LAJOTE [896] administre 2 U. R. par 500 grammes de poids en 7-10 jours, 15 jours après l'opération, puis une fois par mois, WERNER et COLLIER [2372] estiment à 2.800 U. R. la dose la plus faible suffisante pour obtenir un développement de l'endomètre chez la Femme ovariectomisée, à raison de 100 unités tous les deux jours à 400 unités tous les jours. Le traitement combiné par le corps jaune serait évidemment indiqué dans ces cas. PROUST, MORICARD et PALMER [1884] ont obtenu, avec 300.000 U. I., le développement du vagin atrophie à la suite d'ovariectomie.

L'administration doit être faite par voie sous-cutanée, d'une manière massive.

Dans le cas d'hystérectomie complète, les doses nécessaires sont relativement faibles. Si HIRST [1087] n'observe aucune action avec 15-90 U. R., PRATT et ALLEN [1876], ZONDER [2453], obtiennent une amélioration locale (utérine) et générale avec des doses bien plus faibles : 0,5 à 3 U. R. Il en est de même de SIEBKE [2122], de DODDS et ROBERTSON [640], qui emploient 300 U. R.

Il est possible, dans ce cas, d'utiliser la voie buccale, l'administration aura lieu par périodes de 10-12 jours interrompues par un repos d'égale durée.

La folliculine, à dose moyenne, 400 à 2.000 U. S., favorise l'action des implants ovariens chez la Femme ovariectomisée [SIEGERT, 2129; JEANNENEY, 1156].

2. Aménorrhée consécutive à la radiothérapie. — Le problème est, dans ce cas, un peu différent; le tissu ovarien reste en place, la des-

truction des follicules est plus ou moins accentuée, mais à un degré qu'il est impossible de connaître exactement; les agents physiques, malgré qu'ils puissent être bien définis dans leur application, sont aveugles dans leur action.

Nous avons vu plus haut que le cycle œstral n'était pas nécessairement supprimé sous l'action de rayons X (p. 63). On conçoit que, dans ces conditions, l'application d'un traitement hormonal soit délicat et l'on comprend que BÉCLÈRE [cité par COTTE, 490] ait observé l'apparition de troubles sous l'influence de l'opothérapie, chez des malades qui avaient subi antérieurement un traitement radiothérapique.

Dans ces cas, comme dans ceux de ménopause par sclérose ovarienne, lorsqu'on désire obtenir la réapparition de la menstruation, il est indispensable, par tous les moyens, de chercher s'il existe encore un cycle ou une ébauche de cycle folliculinique [MARCEL, 1562]. S'il y a des signes d'activité ovarienne cyclique : glaires cervicales, taux de folliculinémie et de folliculinurie caractéristiques, l'emploi de la folliculine s'impose à faible dose, mais en tenant compte de l'existence de ce cycle. Si, au contraire, toute ébauche de cycle fait défaut, on se trouve pratiquement ramené au cas précédent de la castration chirurgicale.

3. *Autres aménorrhées secondaires.* — L'emploi de la folliculine dans certaines aménorrhées est évidemment inutile ou dangereux. Il est inutile s'il y a absence congénitale d'utérus, il est dangereux dans les cas d'affections chroniques graves, au cours d'une maladie aiguë et plus particulièrement dans le cas de lésions ovariennes : tumeurs solides ou kystiques, bénignes ou malignes, ovarite sclérokystique, congestion ovarienne simple ou paraovarienne, tuberculose annexielle, salpingo-ovarite même éteinte; thrombo-phlébite utéro-ovarienne post-opératoire, lésions utérines inflammatoires incomplètement guéries. Dans tous ces cas, la suppression de la menstruation peut être en effet considérée comme une réaction de défense qu'il convient de respecter; le repos fonctionnel du tractus génital est à la base d'un traitement rationnel.

Le traitement des aménorrhées secondaires, lorsqu'il est indiqué, comporte toujours une partie générale que nous n'aborderons pas. Il n'entre pas non plus dans notre plan de traiter de l'utilisation des autres facteurs endocriniens : hormone hypophysaire, hormone thyroïdienne. Insistons seulement sur le fait que, du point de vue hormonal, le traitement folliculinique seul est rarement suffisant : en tant qu'agent substitutif, la folliculine doit très souvent être associée à l'hormone lutéinique, même dans les cas bénins; une stimulation d'origine hypo-

physaire est souvent opportune, qu'elle soit directe ou indirecte, et l'hormone thyroïdienne est fréquemment indiquée [HOEVEN, 1160].

Ainsi, les aménorrhées liées à l'amaigrissement dû à un régime insuffisant, à des excès sportifs, sont avant tout justiciables du retour au calme ou à un régime alimentaire mieux approprié. Les aménorrhées qui s'observent dans l'obésité, avec hypothyroïdie, devront être traitées par l'extrait thyroïdien, l'accroissement du taux des protides, la diminution des lipides et des glucides dans le régime alimentaire; s'il y existe également une asthénie marquée, l'extrait cortico-surrénal est indiqué. Les aménorrhées avec obésité sans hypothyroïdie se trouveront bien d'une réduction des hydrates de carbone du régime, surtout si la tolérance à ces principes est élevée, fait qui serait en faveur d'une origine hypophysaire. Dans ces cas, cependant, le traitement par la folliculine est utile; il permet d'amorcer la réaction utérine et peut de ce fait exercer une action favorable sur l'évolution ultérieure des troubles. Les aménorrhées avec hyperthyroïdie sont justiciables de la diiodo-tyrosine et de la folliculine qui diminue la sécrétion thyrotrope de l'antéhypophyse.

L'emploi de la folliculine n'est pas toujours contre-indiqué dans la tuberculose. La folliculine exerce en effet une action favorable sur la fièvre menstruelle des tuberculeuses, action qui se vérifie dans environ deux tiers des cas de fièvre prémenstruelle ou menstruelle; elle est capable de réduire des aménorrhées auxquelles elle substitue souvent une menstruation normale et facile. Elle agit également, mais avec une moins grande fréquence, sur l'abondance du flux menstruel, qu'elle peut augmenter et rendre normal. La folliculine ne peut influencer l'évolution de la tuberculose qu'en supprimant un « facteur occasionnel » d'aggravation : la fièvre menstruelle. Dans certains cas, la suppression de cette fièvre a permis à l'organisme de se maintenir dans un état satisfaisant, parfois même de s'améliorer; d'autres fois, la suppression de la fièvre n'a pas paru exercer d'influence sur l'évolution générale de la tuberculose [PIERRE-BOURGEOIS et coll., 1844].

L'ensemble des résultats obtenus par l'emploi de la folliculine dans les aménorrhées secondaires permet de formuler quelques remarques préliminaires.

Il arrive parfois que l'influence favorable de la folliculine est seulement apparente. Nous avons observé la réapparition spontanée des règles chez des sujets qui, pour une raison fortuite, n'avaient pas appliqué le traitement indiqué, ces cas se produisent volontiers à la suite de l'examen gynécologique [v. aussi FRANK et coll., 830, p. 399].

Certains insuccès relèvent d'un diagnostic étiologique insuffisant : le traitement par la folliculine a été appliqué au petit bonheur, pour

instituer une thérapeutique ayant une apparence d'opportunité; cependant, même dans ces cas, cette médication, si elle a été convenablement appliquée, n'est pas entièrement inutile, son échec peut constituer une indication pour la connaissance de la cause du trouble menstruel.

Bon nombre d'échecs sont explicables par l'emploi de doses insuffisantes ou parce que le traitement a été appliqué dans des conditions irrationnelles. Nous y reviendrons plus loin.

En ce qui concerne les résultats thérapeutiques, on peut admettre que, sous réserve de réaliser les conditions nécessaires d'intensité d'action et de rythme, l'administration de folliculine est capable, dans la grande généralité des cas, de déterminer une hémorragie menstruelle, même dans l'extrême vieillesse [LOESER, 1494].

L'état de développement de la muqueuse utérine, au moment où cette hémorragie se produit, correspond à la période moyenne du cycle menstruel normal, et non à la période prémenstruelle; il ne s'agit donc pas d'une menstruation vraie, mais d'une menstruation anovulaire; ceci est vrai, d'une manière générale chez les sujets ovariectomisés et paraît être la règle dans les autres cas [OZAKI, 1788].

Il faut toutefois reconnaître que les conditions, dans l'aménorrhée secondaire, sont différentes de celles de l'aménorrhée de castration. Plusieurs cliniciens ont, en effet, observé à la suite d'un traitement de l'aménorrhée par la folliculine, une menstruation régulière durant une ou plusieurs périodes consécutives. ZONDEK [2453], FABRE [732, 733], rapportent des cas sporadiques de ce genre, dont nous avons nous-mêmes enregistré deux exemples typiques. HAULTAIN [1035] en observe 11 fois sur 16; KAUFMANN [1218], 2 fois sur 11; FRAENKEL [800], 4 fois sur 15; LOESER [1494] ne constate qu'exceptionnellement le maintien de la menstruation et, dans de nouvelles recherches, KAUFMANN [1222] n'en rapporte pas de nouveaux exemples.

L'existence d'une « réactivation de l'ovaire » n'est donc pas douteuse; l'opinion de NOVAK [1750, 1753, 1754], qui estime que l'action de la folliculine se limite à un seul cycle menstruel, est trop absolue.

L'interprétation de ce phénomène est relativement aisée. La remise de l'utérus en état d'activité peut exercer une action favorable sur le fonctionnement utéro-ovarien, qui n'était interrompu que par l'inertie utérine; dans le cas où l'ovaire était touché, la congestion locale provoquée par la folliculine (p. 96) peut exercer une influence favorable sur son activité; enfin, des réactions hypophysaires peuvent intervenir, provocatrices de sécrétion d'hormone gonadotrope ou d'hormone menstrogène.

Enfin, même quand les règles ne réapparaissent pas, on observe souvent une amélioration, parfois très nette, de l'état général [DODDS

et ROBERTSON, 640; HAMBLÉN, 988, 989; PRATT et ALLEN, 1876; ZONDEK, 2453]. FABRE [*in* NETTER, 1713] rapporte le cas d'une jeune fille de 25 ans, aménorrhéique depuis un an, présentant des troubles circulatoires veineux importants : larges plaques de cyanose sus-malléolaire des deux jambes, mains et doigts violacés et glacés; l'administration sous-cutanée de benzoate de folliculine, répétée deux fois par mois, a provoqué rapidement une amélioration des troubles veineux, tandis que l'aménorrhée n'a cessé qu'après quatre mois de traitement.

CONDUITE DU TRAITEMENT. — *a) Doses.* — Les doses faibles sont généralement réputées inopérantes : SHAW [2111], WESTMAN [2376] rapportent 1 cas positif sur 4, avec de petites doses, 3 positifs sur 4 avec des doses élevées. Cependant, des résultats ont été obtenus avec doses de quelques centaines d'U. R. [ZONDEK, 2453; SIEBKE, 2122; DODDS et ROBERTSON, 640]. Inversement, les doses fortes peuvent être inefficaces [par exemple, 5 fois 50.000 U. S., MC CLELLAN, PHELPS et BURCH, 1535]. C'est principalement dans les aménorrhées secondaires que l'emploi des extraits ovariens peu purifiés s'est montré favorable [FECHT, 736; SIEGERT, 2130].

L'ordre de grandeur des doses utiles est donc très variable suivant les cas. LOEWE [1500] préconise 100-200 U. S. par jour. FRAENKEL [801], 1.000 U. S. en 10 jours; SCHEIDT [2022], 5.000 à 10.000 U. S.; SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG [2044] administrent 10.000 U. S. par voie sous-cutanée et 36.000 *per os*; HAULTAIN [1036] préconise des doses de 1.000 à 10.000 U. S.; FRANK [830], 15.000 U. S. en 3 doses tous les 2 jours pendant 7 semaines. DUNN [668] administre 30.000 U. R.; LOESER [1494], 300.000 U. S.; KAUFMANN [1216, 1217, 1222] emploie jusqu'à 1 million d'U. S.; NOVAK [1747] préfère les doses massives pendant 8-10 jours. MOELLER-CHRISTENSEN [1654] donne 1.000 U. I. par voie sous-cutanée ou 1.000 U. I. *per os* 3 fois par jour; BUSCHBECK [325], 200.000-500.000 U. I.

Il est évident que l'importance des doses est fonction de nombreux facteurs, dont le plus important est l'ancienneté de l'aménorrhée; toutefois, avant d'atteindre les doses maxima, il convient de tâter progressivement la sensibilité du sujet et d'éviter les réactions pathologiques que les doses exagérément élevées ou appliquées pendant de trop longues périodes peuvent provoquer (p. 290).

C'est pourquoi nous estimons qu'il est utile de suivre le traitement par des dosages d'hormone, soit dans le sang, soit dans l'urine, pour s'assurer que les doses administrées ne dépassent pas le seuil d'utilisation de l'organisme. Il nous semble logique de penser qu'à partir du moment où le rein laisse passer la folliculine administrée, il est

inutile d'augmenter encore les doses et qu'il vaut mieux chercher dans le défaut de réceptivité des organes, qu'il soit dû à leur involution trop accentuée ou à l'influence d'une hormone inhibitrice, la cause de l'inefficacité du traitement.

b) Voie d'administration. — La voie buccale est parfois suffisante [HAULTAIN, 1036; TERRUHN, 2247]; dans les cas rebelles, la voie sous-cutanée doit être employée, seule ou associée à la voie buccale; on utilisera accessoirement la voie rectale ou la voie vaginale.

c) Modalités du traitement. — Dans tous les cas, le traitement hormonal doit être appliqué au moment opportun.

Quand il existe des signes frustes d'activité ovarienne, le traitement devrait commencer avec la période de maturation folliculaire, 2 jours avant, 10 jours après [MARCEL, 1562]. La recherche des glaires cervicales sera dans ce cas d'un appui précieux; elle pourra en outre donner une indication sur l'efficacité du traitement [SIMONNET et BRANDWEIN, 2142].

Lorsque l'activité ovarienne est apparemment éteinte, le traitement par la folliculine doit être discontinu, de manière à imiter les phases normales du cycle cataménial.

Enfin, dans les cas où le traitement doit être combiné avec une autre thérapeutique hormonale il faut tenir compte des synergies et des antagonismes possibles pour les utiliser ou les éviter au besoin.

ZONDEK [2462] classe les aménorrhées du point de vue hormonal en aménorrhées prolanogènes, aménorrhées folliculinogènes aménorrhées progestinogènes et, dans chacun des cas, il distingue une forme hyperhormonale et une forme hypohormonale.

Bien que cette classification soit très théorique, il est cependant intéressant de l'utiliser pour schématiser le traitement folliculinique.

α) AMÉNORRHÉE PROLANOGÈNE. — L'aménorrhée prolanogène hypohormonale est avant tout justiciable de la stimulation hypophysaire; la diathermie nous paraît constituer à ce point de vue le moyen thérapeutique le plus efficace. La folliculine, l'hormone lutéinique, l'hormone gonadotrope peuvent intervenir à titre substitutif aux divers échelons de la liaison hypophyso-génitale.

L'aménorrhée prolanogène hyperhormonale serait justiciable de la radiothérapie hypophysaire. Théoriquement, un traitement intense par la folliculine devrait être actif.

β) AMÉNORRHÉE FOLLICULINOGENE. — L'aménorrhée folliculinogène hypohormonale comporte plusieurs degrés, suivant le degré d'involution de l'utérus; ZONDEK en donne la classification suivante :

	Dimension de l'utérus		Durée de l'aménorrhée
1 ^o	6,5	5,5 cm.	Moins de 1 an.
2 ^o	5,0	5,5 »	Plus de 1 an.
3 ^o	Moins de 3,5 »		Aménorrhée secondaire de plus de 2 ans ou aménorrhée primitive.

Dans chacun de ces cas, on peut proposer les traitements schématiques suivants :

Aménorrhée du type 1.

1 ^{er} - 9 ^e jour.....	150-300 U. R. d'hormone gonadotrope.
10 ^e - 20 ^e jour.....	Tous les 2 jours, 3.000 U. I. de folliculine par voie sous-cutanée et 2.000 U. I. <i>per os</i> .
21 ^e - 28 ^e jour.....	Tous les jours, 2-3 U. d'hormone lutéi- nique et 3.000 U. I. de folliculine <i>per os</i> .

Aménorrhée du type 2.

Administrer par voie sous-cutanée, chaque jour pendant 20 jours consécutifs, 10.000 U. I. de folliculine; renouveler le traitement après une semaine de repos.

Faire ensuite le traitement combiné suivant :

Du 1 ^{er} au 9 ^e jour.....	500-1.000 U. d'hormone gonadotrope.
Du 10 ^e au 22 ^e »	5.000 à 10.000 U. I. de folliculine.
Du 23 ^e au 28 ^e »	Par jour : 5 U. d'hormone lutéinique et 2.000 à 3.000 U. S. de folliculine <i>per os</i> .

Aménorrhée du type 3.

Dans une première période, on cherchera à obtenir le développement de l'utérus par un traitement intense et prolongé par la folliculine, 10.000 à 15.000 U. I. par jour, 20 jours par mois. Répéter plusieurs mois de suite jusqu'à ce qu'on obtienne un développement utérin, même léger. A ce moment, instituer le traitement combiné du type 2.

Dans les aménorrhées secondaires, sans hypoplasie utérine marquée, le traitement discontinu est recommandable. Cette discontinuité est utile, puisque l'on attribue l'hémorragie utérine à une diminution du taux de l'hormone folliculaire.

Le traitement peut être quotidien, si l'exécution des injections sous-cutanées est réalisable à ce rythme, sinon on les fera deux ou trois fois par semaine, la voie buccale étant réservée aux jours intermédiaires. On peut aussi, en employant le benzoate de folliculine, faire une seule injection hebdomadaire massive.

KAUFMANN [1222] indique, pour les aménorrhées secondaires, le schéma suivant, qui ne comporte pas l'administration d'hormone gonadotrope.

25.000 U. I. de folliculine par voie sous-cutanée (5 fois plus *per os*), les 1^{er}, 4^e, 7^e et 14^e jours, soit 125.000 U. I. (chez la Femme ovariectomisée, la dose utile est de 1 million d'U. I.); les 19^e, 20^e, 21^e, 22^e et 23^e jours, 5 U. d'hormone lutéinique.

LOESER [1494] recommande le traitement suivant : les 1^{er}, 7^e et 14^e jours, 100.000 U. I.; les 20^e, 21^e, 22^e, 23^e et 24^e jours, 10 U. d'hormone lutéinique; la menstruation doit apparaître le 27^e jour.

Par contre, KURZROK, WILSON et CASSIDY [1339] indiquent 2 injections de 10.000 U. R. à 3 jours d'intervalle, la 1^{re} et la 2^e semaine.

A notre sens, le schéma le plus simple et le plus rationnel doit comporter, sous le couvert de la recherche de tous les signes subjectifs et objectifs révélateur d'une ébauche de cycle ovarien, l'administration de folliculine à partir du 10^e jour du cycle supposé ou indiqué, pendant 15 jours, à dose croissante variable suivant les réactions observées, de 1.000 à 10.000 U. I. par jour, et pendant les 5 derniers jours, de 1 à 2 unités d'hormone lutéinique.

Il est souvent utile d'associer au traitement par la folliculine le traitement par l'hormone gonadotrope [ZONDEK, 2462; GRAGEST, 938; WEISS, 2367].

L'aménorrhée folliculinogène hyperhormonale n'est justiciable, du point de vue hormonal, que de l'hormone lutéinique, administrée pendant la période supposée d'activité du corps jaune.

*) AMÉNORRHÉE PROGESTINOGÈNE. — Le défaut d'action lutéinique peut être traité comme le cas précédent d'aménorrhée folliculinogène hyperhormonale par l'hormone lutéinique.

L'excès d'influence lutéinique peut, du point de vue hormonal, être atténué par l'administration de folliculine.

CHAPITRE V

AUTRES TROUBLES MENSTRUELS

1. *Hypoménorrhée*. — Les règles régulières, mais insuffisantes, sont justiciables du traitement par la folliculine, qui vient renforcer, avant la période menstruelle, le taux de la folliculinémie. Les résultats sont généralement favorables [FRAENKEL, 800], les symptômes associés s'amendent, parfois, l'amélioration obtenue persiste [HAMBLÉN, 988, 989].

Il ne nous semble pas légitime d'admettre avec SCHROEDER [2065] que la folliculine ne joue aucun rôle évident sur la quantité de sang éliminée, ni sur la durée des règles, facteurs qui paraissent sous la dépendance de la circulation générale et du tonus du muscle utérin.

Moment d'administration. — FIESSINGER [778], LAROCHE et MEURS-BLATTER [1393] prescrivent la folliculine durant la période correspondant à l'évolution du follicule et au début de l'évolution du corps jaune. Nous préférons la méthode plus couramment employée, qui consiste à donner la folliculine plus tardivement, vers la fin du cycle, puisqu'à ce moment, normalement le taux de la folliculine sanguine s'élève.

Voie. — La voie buccale est généralement suffisante, la voie sous-cutanée sera réservée aux cas rebelles.

Doses. — Par la voie buccale, 50 à 100 U. I. par jour; par la voie sous-cutanée, suivant les cas, 100 U. I. tous les deux jours ou tous les jours, ou en une fois, sous forme de benzoate de folliculine, 1.000 à 10.000 U. I. [JAYLE, 1155; HEIDLER, 1048; GOLDSTEIN, 924; HALPERINE, 984; etc.].

PRATT et ALLEN [1876] insistent sur la fréquence de l'association de l'hypoovarie et de l'hypothyroïdie; ils recommandent l'ingestion d'extrait thyroïdien pendant plusieurs semaines, puis l'administration quotidienne de faibles doses de folliculine.

On a préconisé l'ergostérol irradié, à des doses fortes, jusqu'à

1.000.000 d'U. I. pendant de longues périodes [REED, 1908]. Le traitement complémentaire par l'hormone gonadotrope est souvent indiqué.

2. Oligoménorrhée. — L'administration de folliculine peu avant l'époque présumée des règles est souvent capable de rétablir une menstruation régulière d'abondance normale.

FLUHMAN [793] trouve que l'administration de 9.500 U. R. de folliculine pendant le cycle normal ne modifie ni celui-ci ni le suivant. Nous avons observé [SIMONNET et BRANDWEIN, 2142, et obs. inédites] que le raccourcissement du cycle menstruel ne peut être obtenu quand la folliculine est administrée durant la phase folliculaire. Par contre, chaque fois qu'elle a été administrée en phase lutéinique chez des sujets dont nous avons pu cliniquement repérer l'ovulation (glaires, douleur moyenne), la folliculine s'est montrée capable de raccourcir cette phase et de hâter l'apparition des règles.

KAUFMANN [1222], toujours partisan de fortes doses, recommande l'administration de 250.000 U. I., 3-4 fois durant la première partie du cycle, pendant 3 périodes. Si, durant le traitement, on obtient une hémorragie marquée, on peut espérer, après 2-3 séries, le maintien des résultats obtenus.

Nous estimons que le traitement hormonal folliculinique de l'aménorrhée, pour être rationnel, doit comporter une étude préalable de tous les signes capables de renseigner sur l'existence d'une ébauche de cycle; l'administration d'hormone aura lieu synchroniquement, avec une élévation de la folliculinémie ou après la constatation d'un accroissement de l'élimination urinaire. En l'absence de ces signes, on pourra prendre comme point de repère le début des dernières règles et instituer le traitement durant la seconde moitié du cycle supposé. La voie buccale est parfois suffisante, la voie sous-cutanée est plus sûre; les doses seront un peu plus élevées que dans le cas de l'hypoménorrhée, 100 à 200 U. I. *per os* par jour, 200 U. I. tous les deux jours par voie sous-cutanée.

3. Dysménorrhée. — L'emploi de la folliculine ne paraît pas rationnel dans la dysménorrhée, si l'on estime que l'hormone accroît la motilité utérine et que celle-ci intervient dans la production de la douleur.

Il est, au contraire, indiqué, si l'on admet que la dysménorrhée est due à des lésions dégénératives du plexus de FRANKENHAUSER par défaut de folliculine [KENNEDY, 1243]; il en est de même lorsque la dysménorrhée est associée à un certain degré d'hypoplasie utérine.

Les résultats sont très discordants. Pour certains il y a amélioration.

Il semble en être ainsi quand l'administration est faite à petites doses durant la 3^e et la 4^e semaine, 1.000 U. S., à partir du 14^e jour du cycle [TUNIS, 2284], et aussi au début des règles ou même pendant, soit par voie sous-cutanée, soit par voie buccale, soit aussi par voie vaginale. Pour d'autres, les résultats sont nuls ; en particulier, PIERRE-BOURGEOIS [1844] ne constate aucune action favorable dans la dysménorrhée chez les tuberculeuses.

4. *Polyménorrhées. Ménorragies. Métorragies.* — Les hémorragies utérines devraient *a priori* constituer une contre-indication formelle à l'emploi de la folliculine et une indication, au contraire, à l'administration d'hormone lutéinique ou d'hormone lutéinisante antéhypophysaire [NOVAK et HURD, 1757; LAROCHE et MEURS-BLATTER, 1394] ou de l'insuline [COTTE, 488]. C'est l'opinion la plus courante parmi les gynécologues [COTTE, 490; NOVAK, 1747; SÉGUY, 2087; GRAVES, 941].

Toutefois, un certain nombre de résultats favorables ont été obtenus avec la folliculine [HAMBLÉN, 988, 989]. Ce sont les injections intraveineuses de fortes doses qui paraissent les plus efficaces : 80-320 U. S. 2 fois par jour, 6-10 jours de suite [ZONDEK, 2456]; 80 U. S. par jour, 3-4 jours, 30 résultats favorables sur 47 [KONSTANTINOFF, 1288]; 100-200 U. S. [TIETZE, 2260]; 120 à 300 U. R. par jour durant 2-3 jours [SPIEGLER, 2195]; 2.000 à 50.000 U. S. pendant 2-3 mois, avec des interruptions de 10 jours par mois [TURPAULT, 2294]. Tous ces traitements doivent être précédés de dosages de folliculine urinaire et sanguine, car il semble que la thérapeutique par la folliculine ne soit rationnelle que s'il y a hypofolliculinémie, tant chez la jeune fille que chez la Femme à la ménopause [TURPAULT, 2294].

On peut donner de cette action l'interprétation suivante : si l'hémorragie est due à l'abaissement du taux de la folliculine circulante, on la supprimera en relevant ce taux.

5. *Troubles divers de la menstruation.* — MIGRAINE MENSTRUELLE. — La pathogénie des migraines menstruelles n'est pas encore élucidée; il est possible qu'il s'agisse d'une migraine hypophysaire vraie, peut-être de simples phénomènes congestifs sont-ils en cause. Les résultats divergents qui sont obtenus dans ce cas autorisent une thérapeutique par la folliculine, lorsqu'un hypofonctionnement ovarien est soupçonné ou qu'une élévation du taux de la folliculine circulant est nécessaire pour déclancher les règles [SOLTZ, BRICKNER, RILEY et SALMON, 2188].

CONJONCTIVITE CATAMÉNALE. — FRANÇOIS [805] rapporte l'observation d'une malade qui, depuis 7 ans 1/2, présente une hyperémie con-

jonctivale survenant régulièrement 8 jours avant la période menstruelle et durant 48 heures. Il pense qu'il s'agit d'une insuffisance de l'hormone ovarienne, car il a réussi à amender ces phénomènes inflammatoires périodiques par l'ovarothérapie.

URTICAIRE CATAMÉNIALE. — MASSIAS [1604] rapporte deux cas d'urticaire cataméniale avec oligoménorrhée, guéris par l'administration de folliculine: 100 U. I. par jour pendant les six jours qui précèdent les règles.

TENSION PRÉMENSTRUELLE. — La folliculine est évidemment contre-indiquée dans la tension prémenstruelle, état dans lequel on constate une élévation du taux de la folliculinémie (p. 230).

CHAPITRE VI

LA FOLLICULINE DANS LES TROUBLES DE LA REPRODUCTION

A. *Stérilité.* — Le traitement de la stérilité fonctionnelle par la folliculine n'est, *a priori*, rationnel que dans les cas où l'absence de conception est due à une insuffisance de la phase folliculaire, l'ovulation ayant eu lieu, un corps jaune se développant. Ce que nous avons dit de l'influence continue de la folliculine durant la seconde moitié du cycle menstruel justifie, d'un point de vue théorique, cette thérapeutique.

L'observation montre que, indépendamment de la justesse de cette conception, qui ne peut être qu'occasionnellement vérifiée, l'administration de folliculine exerce souvent une influence favorable dans la stérilité fonctionnelle. Si FRAENKEL [800] n'obtient que des résultats négatifs, NOVAK [1747] des résultats inconstants, des résultats favorables ont été cependant rapportés par BUSCHBECK [324], après administration de fortes doses d'hormone (250.000 U. I.) dans les huit premiers jours qui suivent les règles. HIRST [1087], GRAVES [941], JASCHKE [1153], BROUHA et SIMONNET [273, 274] obtiennent de bons résultats avec de faibles doses avant la date présumée des règles.

La folliculine est évidemment indiquée dans les cas de stérilité liés à l'infantilisme génital [ARCIERI, 93].

La folliculine a été largement employée dans le traitement de la stérilité des espèces animales.

Les résultats sont généralement favorables; ils sont surtout caractérisés par la réapparition des chaleurs; de fortes doses sont nécessaires, 25.000 U. I. pour le Porc, 50.000-70.000 U. I. chez les Bovins [ANDRES, 84; RICHTER et DEMMEL, 1947; GIOCOMO, REGGIO et RIVABELLA, 902; STEINACH, STEHLI et GRUETER, 2212; STEHLI, 2200; KOCH, 1273].

Chez les volailles, la folliculine ne modifie pas le désir de couvrir [HERTWIG et SCHWARZ, 1067], elle n'excite pas la ponte [SCHOELLER et GEHRKE, 2048], mais prolonge légèrement sa durée [JOSSE, 1190], et peut la rétablir quand son rythme est troublé [KOCH, 1275].

B. *Vomissements incoercibles*. — HAMBLEN [988, 989] rapporte 3 cas favorables à la suite de l'emploi de doses moyennes; 200-400 U. R. par jour, pendant 2-3 jours.

C. *Avortement folliculinique*. — Il a été beaucoup parlé, à un moment donné, de l'action abortive de la folliculine. *A priori*, il n'y a que deux moments où la folliculine puisse intervenir dans ce sens : à la date présumée des règles, ou vers le 3^e-4^e mois de la gestation, alors que l'influence du corps jauné est en régression.

Des doses élevées de folliculine, 50.000 à 4.200.000 d'U. I., réparties en 5 à 42 injections, à intervalle de 12-4 heures, ne provoquent pas le déclanchement du travail chez la Femme grosse de 7 à 14 semaines (12 cas), même quand ce traitement est complété par l'action de l'hormone ocytotique ou celle de la quinine. On observe cependant, parfois, des contractions douloureuses et des hémorragies utérines prolongées (durant 4 jours dans un cas) [ROBINSON, DATNOW et JEFFCOATE, 1957].

Des exemples d'avortement accidentel ou volontaire ont été mentionnés [MARCEL, 1562], mais aucun cas précis et concluant n'a été publié.

D. *Influence de la folliculine sur le déclanchement du travail*. — Les faits expérimentaux et physiologiques rapportés plus haut (p. 190) ne permettent pas de douter que la folliculine joue un rôle dans le déclanchement du travail.

Des résultats négatifs ont été rapportés par DODDS [635], DODDS et ROBERTSON [640], BOURNE [236]; peut-être les doses étaient-elles trop faibles ou le moment du traitement trop éloigné de l'époque normale de la parturition.

Il est possible de provoquer l'accouchement prématuré; ROBINSON, DATNOW et JEFFCOATE [1957] l'ont recherché dans 10 cas de grossesse normale et l'ont obtenu cinq fois; la grossesse était fort avancée (30 à 40 semaines) et, outre la folliculine (50.000 à 2.000.000 d'U. I.), les patientes avaient reçu de l'ocytocine ou de la quinine. Dans les cas positifs, les contractions utérines étaient particulièrement intenses et le travail a été de courte durée. WITHERSPOON [2403, 2405] rapporte aussi quelques cas analogues.

Dans deux cas de grossesse anormale : jumeaux avec hydramnios, monstre amencéphale avec menace d'éclampsie, grossesse de 35 semaines, l'administration de 20.000 à 50.000 U. I., en 2-5 injections, a déterminé le déclanchement du travail dans les 36 heures.

Les résultats sont particulièrement favorables en cas de mort du fœtus et rétention par inertie utérine.

Dans 10 cas sur 12, l'expulsion du fœtus a pu être obtenue par l'injection de folliculine; dans les deux autres cas, il y eut hémorragie et douleurs utérines. Dans 7 sur 10 des cas favorables, les sujets n'ont reçu que de la folliculine, 40.000 à 2.000.000 d'U. I.; dans les autres, on a administré en outre quinine ou lobe postérieur qui, à eux seuls, sont notoirement insuffisants pour obtenir l'expulsion du fœtus. Un cas particulièrement intéressant est celui d'une Femme qui avait reçu, sans succès, de la quinine et de l'ocytocine, chez laquelle l'administration de 12.000 U. I. de folliculine, en douze injections, détermina l'expulsion du fœtus en 3 h. 1/2.

VORON, BROCHIER et CONTAMIN [2326] obtiennent aussi de bons résultats en administrant 2.500 U. S. de folliculine, puis, une heure après, 2 U. de lobe postérieur.

On comprend que la rétention du fœtus mort, qui s'accompagne d'un taux faible de folliculine sanguine [SPIELMAN, GOLDBERGER et FRANK, 2196; ROBINSON, DATNOW et JEFFCOATE, 1957], soit favorablement influencée par l'administration de folliculine, qui jouerait le rôle de facteur sensibilisant, comme dans l'accouchement normal.

La folliculine a été indiquée dans l'*inertie utérine*. Les doses préconisées sont élevées : 50.000 à 100.000 U. I. en 3-5 jours [MOELLER-CHRISTENSEN, 1657], 800.000 U. I. [ROBINSON, DATNOW et JEFFCOATE, 1957]. Elles sont souvent combinées à l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse [MOELLER-CHRISTENSEN, 1654; GENELL, 890]. Ces doses élevées s'opposent aux résultats favorables obtenus par PIGHINI et COLONNA [1851] chez la Vache, avec quelques centimètres cubes de liquide folliculaire.

CHAPITRE VII

GLANDE MAMMAIRE ET LACTATION. NOUVEAU-NÉ

HYPOPLASIE MAMMAIRE. — La folliculine, même en application cutanée [ZONDEK, 2462], exerce une action favorable dans l'hypoplasie mammaire. Tous les faits physiologiques sont en faveur de cette action, qui peut être utilisée en thérapeutique.

CONGESTION MAMMAIRE. — La folliculine a été indiquée [WHITEHOUSE, 2381] dans la tension douloureuse des seins; cette thérapeutique nous paraît irrationnelle; CUTLER [562] recommande dans ce cas le résidu ovarien. GABRIELIANZ [867] préconise également le résidu ovarien dans la mastodynie.

MONTÉE LAITEUSE ET LACTATION. — SNOECK [2181] a réussi, chez la Femme, à inhiber la montée laiteuse. La première injection est pratiquée du 1^{er} au 4^e jour du post-partum; les deux autres, chacun des deux jours suivants, respectivement aux doses de 50.000, 36.000 et 14.000 U. I., soit 100.000 U. I. en tout. Dans 24 cas sur 25, SNOECK a obtenu, 24 heures après l'injection, la diminution de la tension douloureuse des seins; le 3^e jour, la glande mammaire est flasque, indolore à la pression et parfaitement souple; aucun effet secondaire n'a été observé. SAWITZKI [2018] a rapporté des faits analogues avec des doses plus faibles, 200 à 800 U. S. en 2-3 fois par jour.

L'action est nulle ou peu marquée pour les doses employées lorsque la sécrétion lactée est établie [SNOECK, 2181].

LACTATION PRÉMÉNOPAUSIQUE. — Une multipare de 48 ans présente, durant 3 ans, au moment des périodes menstruelles qui ne se traduisent pas par l'apparition des règles, une lactation marquée. Les ovaires sont petits, l'utérus est en rétroversion. La palpation de la glande mammaire décele la présence de nodules fibreux.

L'injection de folliculine (450 U. S.) détermine une hémorragie utérine assez abondante, en même temps qu'une diminution de la lactation. Ultérieurement, les règles persistent, la lactation cesse, l'induration mammaire se résorbe [OFFERGELD, 1771].

MALADIE SCLÉRO-KYSTIQUE DE RECLUS. — LERICHE [1425] a obtenu des résultats favorables sur quatre malades suivies pendant trois années.

LERICHE pense que cette médication constitue non seulement un intéressant indice pathogénique, mais aussi une utile ressource thérapeutique : employée précocement, elle pourrait peut-être modifier l'évolution de la maladie. DAHL-IVERSEN [567] recommande également le traitement par la folliculine.

FOLLICULINE CHEZ LES PRÉMATURÉS. — Le sang et les tissus du fœtus contiennent de la folliculine en quantité élevée, voisine de celle que l'on trouve chez la mère. Après l'accouchement, le nouveau-né élimine de la folliculine par l'urine pendant plusieurs jours, quelquefois pendant un mois. L'organisme du nouveau-né continue donc, après la naissance, à être sous l'influence de l'hormone.

Pour ces raisons, on s'est demandé si l'administration de folliculine chez les prématurés ne serait pas utile, au moins pendant les premières semaines de leur existence [ASCHHEIM, 102]. Les résultats obtenus sont quelquefois nuls [STORK, 2223], souvent favorables, quelquefois remarquables.

MUEGEL [1684] relève seulement trois décès sur 42 enfants; il s'agissait en général de sujets pesant plus de 2.000 grammes. MARTIN [1591] obtient des résultats excellents chez des prématurés pesant moins de 1.500 grammes. REICHE [1912] PETRI [1836], SCHILLER [2030], KULKA [1321], AGUIRE [14], rapportent également des résultats très favorables. MONIER [1659] estime que le traitement par la folliculine, adjoint aux mesures thérapeutiques que l'état de l'enfant nécessite, abaisse de 60 p. 100 la mortalité chez les prématurés. HIRST [1088, 1089] reconnaît à la folliculine une action favorable sur la coagulabilité du sang chez les nouveau-nés.

Les doses employées varient sensiblement suivant les auteurs. NOLLE [1743], MUEGEL [1684], donnent 10 U. S. pour 100 grammes de poids. MARTIN [1591], REICHE [1912], donnent, *per os*, 10 U. R. pour 100 grammes de poids corporel; KULKA [1321], 10 U. S. pour 100 grammes; SCHILLER [2030] donne 20 U. S. par jour, par voie sous-cutanée; BROCHIER [257], 250 U. I. par jour; MONIER donne, *per os*,

80 U. R., quel que soit le poids initial, mais l'emploi de doses plus élevées est sans inconvénient.

Le traitement doit être très précoce, dès les premiers jours de la vie. La dose administrée doit varier suivant la reprise de poids; il est avantageux de fractionner la dose totale et de la donner un quart d'heure avant chaque tétée. Poursuivre le traitement pendant 12 jours au minimum; cesser, en principe, quand le poids de 3.000 grammes aura été atteint.

Le traitement mériterait également d'être appliqué chez les enfants à terme dont le poids est insuffisant et aussi chez les jumeaux.

CHAPITRE VIII

TROUBLES DE LA MÉNOPAUSE

MÉNOPAUSE NATURELLE. — L'opportunité de l'opothérapie folliculaire dans la ménopause naturelle est généralement admise. SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG [2042] considèrent que c'est l'indication principale de la folliculine. En réalité, une thérapeutique rationnelle des troubles observés dans cet état exige la connaissance de leurs substratum hormonal; nous avons vu plus haut que la ménopause spontanée comporte, en ce qui concerne la folliculine, deux phases bien distinctes, l'une d'hyperfolliculinurie, l'autre d'hypofolliculinurie.

Les troubles généraux les plus accentués (troubles vaso-moteurs) se produisent durant le stade oligo-folliculaire. On comprend, dans ces conditions, que la folliculine puisse jouer un rôle favorable puisqu'elle se substitue à une sécrétion ovarienne défailante. L'influence défavorable d'une diminution de la formation de folliculine est nette dans le cas d'ablation de tumeurs formées de cellules de la granulosa, qui produisent de grandes quantités d'hormone folliculaire; dans ce cas, cette intervention peut en effet être suivie de symptômes ménopausiques, même chez des Femmes âgées ayant déjà fait une ménopause normale plusieurs années auparavant [NOVAK, 1755]. Mais on conçoit aussi que cette thérapeutique ne soit pas indiquée durant la première phase de la ménopause caractérisée par l'hyperfolliculinurie. Par conséquent, les dosages de folliculine urinaire et sanguine sont précieux pour la conduite du traitement. PAPANICOLAOU et SHORR [1796] recommandent l'examen de la sécrétion vaginale.

Les résultats sont considérés comme nuls ou sans signification par certains [NOVAK, 1747; KING et PATTERSON, 1254; KURZROK, 1336]. On peut, en effet, se demander, dans de nombreux cas, si cette thérapeutique est matériellement efficace et si elle n'est pas simplement psychique [FRANK, GOLDBERGER et SPIELMAN, 830; KING et PATERSON, 1254].

Pour d'autres, ils sont généralement favorables; les symptômes habituels : troubles vaso-moteurs, bouffées de chaleur et sueurs profuses,

nervosité et insomnies, douleurs mammaires, douleurs précordiales, oppression, disparaissent souvent rapidement [PRATT et ALLEN, 1876; SEVERINGHAUS et EVANS, 2108; CAFFIER et KUNHARDT, 363; DODDS et ROBERTSON, 640; GRAVES, 941; FIRESTONE, 780; HAMBLÉN, 988, 989; FISHER, 782; HANNAN, 999, 1000; WEBSTER, 2358; LAFFONT et CHIAPPONI, 1358; GEIST et SPIELMAN, 886, 887; VIGNES, 2310; WEISS, 2366].

GRAVES [941], POULAIN [1872], KAUFMANN [1222], BERGER [163], HERMAN [1061], CRAINICEANU [541], CRAINICEANU et JONESCO [543], qui attribuent à la folliculine une action hypotensive, lui reconnaissent une action favorable dans l'hypertension artérielle de la ménopause; elle serait sans action chez la Femme ovariectomisée [CRAINICEANU, 541]. Cette intervention peut être favorable; mais il est abusif de dire que « cette nouvelle indication de la folliculinothérapie ne peut présenter aucun inconvénient » [CRAINICEANU et JONESCO, 543]; elle n'est évidemment légitime que s'il n'y a pas hyperfolliculinémie. D'autre part, l'emploi de folliculine pendant de longues périodes (3 mois), à dose quotidienne élevée (350 U. R. par jour, 50-100 par voie sous-cutanée, 200 à 300 *per os*) s'est montré sans action sur des cas d'hypertension essentielle (2 Hommes, 8 Femmes, de 36 à 60 ans) [AYMAN, 118]. La folliculine paraît être inefficace lorsque l'hypertension n'est pas d'origine ovarienne [LIEBHART, 1436, 1437].

COHN [438] recommande les injections intraveineuses d'extrait ovarien (associées à la diathermie ovarienne) dans les signes « d'épuisement ovarien » préménopausiques, caractérisés par la diminution de l'activité physique, une fatigabilité et une irritabilité anormales.

SEVERINGHAUS [2106] attribue une action favorable aux petites doses de folliculine, au contraire des fortes doses, dans les troubles psychiques de la ménopause, ainsi que dans des cas de pseudo-thyrotoxicose [SEVERINGHAUS, 2105]. La folliculine a été également recommandée dans la mélancolie de la ménopause [WERNER et coll., 2373; DUNN, 667; BOWMAN et BENDER, 238].

BERGER [163] a observé l'arrêt de l'acrocyanose. Les troubles cutanés de la ménopause sont généralement amendés par la folliculine.

KAUFMANN [1222] rapporte une rapide amélioration d'une vulvite intense avec érosion des petites lèvres, congestion de la région périnéale; l'action sédative sur l'irritation locale a été remarquable.

Des résultats favorables ont été obtenus dans l'acné ménopausique, en particulier, par application cutanée de l'hormone [ZONDEK, 2475; MOELLER-CHRISTENSEN, 1654; PULAY, 1888].

HERMAN [1061] insiste sur les bons effets de la folliculine dans les troubles articulaires, chez la Femme vers la ménopause, troubles qui ne sont liés à aucune lésion anatomique.

La folliculine est sans action sur le poids corporel, même aux fortes doses (50.000 à 500.000 U. I.) KAUFMANN, 1218, 1222; BERGER, 163; GUGGISBERG, 960].

BLUMENFELD [206] préconise la thérapeutique hormonale ovarienne dans certains troubles des voies respiratoires qui s'accroissent lors de la ménopause.

MANCIOLI [1552] a obtenu de bons résultats dans des troubles de l'audition liés à la ménopause.

REMARQUES RELATIVES AU TRAITEMENT. — *Doses.* — Elles sont variables suivant les cas, faibles : 10 à 100 U. I. par jour [PRATT et ALLEN, 1876; HIRST, 1087]; moyennes : 100 à 1.000 U. I. [PAPANICOLAOU, 1796] ou fortes, 50.000 à 100.000 [KAUFMANN, 1221], en augmentant si nécessaire. Chaque cas exige une modalité particulière de traitement [KAUFMANN, 1221]. Dès que l'amélioration est obtenue, il y a lieu de diminuer ou d'espacer les doses pour essayer de revenir à l'état d'hypofolliculinémie et de désaccoutumer l'organisme à l'hormone [KAUFMANN, 1222; MOELLER-CHRISTENSEN, 1654].

Voie d'administration. — La voie buccale suffit généralement [DUNN, 667]; mais il est parfois avantageux de lui associer la voie parentérale [HAULTAIN, 1034] et surtout de fractionner les doses [DELFINI et FIGHINI, 606].

De quelle façon la folliculine agit-elle dans la ménopause ? Il est probable que c'est par action sur la sécrétion d'hormone gonadotrope hypophysaire que cette influence s'exerce.

On sait, en effet, d'une part que l'ovariectomie ou la suppression de l'activité fonctionnelle de l'ovaire détermine, chez l'animal, une augmentation de la sécrétion d'hormone gonadotrope. D'autre part, expérimentalement, l'injection de folliculine inhibe la sécrétion gonadotrope. Or, chez la Femme ovariectomisée, ou spontanément ménopausique, on observe effectivement la présence dans le sang et dans l'urine d'une quantité anormale d'hormone gonadotrope.

CHAPITRE IX

PSYCHOSES ET TROUBLES DE LA LIBIDO

TROUBLES PSYCHIQUES. — L'emploi de la folliculine dans les troubles psychiques donne des résultats très discordants ; ses indications les plus sûres sont celles qui se rapportent à des troubles liés à la vie génitale [SOLLIER et CHARTIER, 2187], par exemple l'émotivité, l'instabilité psychique et motrice de la puberté, la tendance à la neurasthénie et au pithiatisme. Les effets sont particulièrement nets à la ménopause (p. 330), dans des cas d'asthénie physique et psychique liés à l'aménorrhée [LINGJAERDE, 1441; BEEK, 151].

En dehors de ces cas, les résultats sont moins constants. WHITEHEAD [2379] a rapporté des effets favorables dans l'épilepsie idiopathique, dans la migraine; NIGRIS [1739], dans la schizophrénie et les syndromes dépressifs; JEDLOWSKY [1157], dans les psychoses à type dépressif; BECCLE [146], dans la schizophrénie; PIGHINI [1847, 1849] n'a obtenu aucune action dans l'évolution de la démence précoce. SACK [2001] obtient 50 p. 100 d'amélioration dans la psychose dépressive de la ménopause; les résultats sont presque nuls dans la mélancolie vraie [BOWMAN et BENDER, 238].

Dans quelque cas que ce soit, il est évident qu'on ne doit instituer une thérapeutique qu'après avoir dosé la folliculine sanguine, certains troubles psychiques pouvant être liés à une hyperfolliculinémie.

TROUBLES DE LA LIBIDO. — La folliculine a été recommandée dans les cas de frigidité; l'expérience montre que les fortes doses de folliculine sont capables de faire apparaître rapidement les « chaleurs » chez les femelles domestiques [STAEHLI, 2200; RICHTER et DEMMEL, 1947].

Le fait que, chez des Femmes ovariectomisées, l'administration de folliculine accroît la libido [WERNER et COLLIER, 2371] prouve que l'on pourrait espérer obtenir des résultats analogues dans des cas de frigidité; il faudrait évidemment s'assurer auparavant de l'absence d'hyperfolliculinémie. POATE [1862], en effet, insiste sur le danger de l'administration inconsidérée de folliculine chez des Femmes nerveuses, en raison de l'hyperexcitation sexuelle qui en résulte.

La folliculine pourrait peut-être, à titre d'adjuvant, trouver une indication dans le virilisme.

CHAPITRE X

EMPLOIS THÉRAPEUTIQUES DIVERS

1. — AFFECTIONS D'ORIGINE ENDOCRINIENNE

1. **Obésité.** — Il ne semble pas que l'obésité qui suit parfois l'ovariectomie ou la ménopause soit influencée par l'administration de folliculine, même à dose élevée [KAUFMANN, 1218, 1222; BERGER, 163; GUGGISBERG, 960], malgré l'influence favorable que certains attribuent à la folliculine sur l'abaissement du métabolisme basal qui suit l'ovariectomie (p. 137).

2. **Troubles d'origine hypophysaire.** — Les étroites relations physiologiques qui existent entre l'ovaire et l'hypophyse, l'influence que les fortes doses de folliculine exercent sur les processus sécrétoires de cette glande endocrine, font pressentir que l'on peut espérer des actions thérapeutiques intéressantes par voie hormonale (p. 108).

Le seul cas actuellement bien étudié est celui du *diabète insipide*.

DUVOIR, POLLET et CACHIN [674] ont utilisé, chez une Femme, le traitement par la folliculine dans un cas de diabète insipide répondant bien à l'administration d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse. Des doses de 500 U. R. (2.500 U. S.) de folliculine cristallisée font tomber la polyurie de 12 litres à 6 l. 500; des doses de 60 U. R. d'extrait de liquide folliculaire la font tomber dans une autre série, de 15 litres à 6-8 litres. Le traitement n'a eu aucune influence sur la glycosurie (90 grammes par 24 heures), ni sur la glycémie.

TROISIER, DUBOIS et AVENARD [2274] ont obtenu des résultats analogues chez l'Homme. En administrant de 100 à 7.500 U. R., ils ont fait tomber la diurèse de 6-11 litres à 2 l. 1/2; la dose de 4.500 U. R. paraît être la plus favorable.

BELTRAMETTI [152] a également obtenu une réduction de diurèse de 50 p. 100 sous l'influence de fortes doses de folliculine : 120.000 U. S. en 4 jours.

Dans tous les cas, les résultats sont moins accentués qu'avec l'extrait de lobe postérieur; ils relèvent vraisemblablement d'une réaction hypophysaire à la folliculine.

Comme l'expérimentation montre que la formation des granulations basophiles est inhibée par la folliculine il est permis de se demander si la folliculine ne pourrait pas être utilisée dans le traitement de l'adénome hypophysaire basophile (Syndrome de CUSHING).

3. Troubles d'origine thyroïdienne. — Les relations ovaro-thyroïdiennes sont moins nettes (p. 119). Cependant, la folliculine a été préconisée à la suite de certaines constatations expérimentales dans le traitement de l'*hyperthyroïdie* [KOSTKIEWICZ, 1296]; HALPERN [985] rapporte une action heureuse dans l'exophtalmie; LANIEZ [1364] une influence défavorable dans la petite hyperthyroïdie féminine.

Il est vraisemblable qu'il s'agit de réactions hypophysaires s'exerçant dans le sens d'une inhibition de la sécrétion, en particulier de l'hormone gonadotrope et de l'hormone thyrotrope.

4. Diabète sucré. — CARNOT, TERRIS et CAROLI [376], RATHERY et RUDOLF [1900] ont rapporté l'influence heureuse de la folliculine dans des cas de diabète répondant mal à l'insuline, chez des Femmes présentant des troubles de la menstruation, dont l'évolution est d'ailleurs en rapport avec celle du diabète.

Les doses employées, six injections, de 10 U. R. tous les deux jours, ont déterminé (CARNOT) :

1° une chute rapide de la glycosurie dès la seconde injection;

2° une chute parallèle de la glycémie;

3° la suppression d'un point douloureux ovarien;

4° une amélioration surprenante de l'état général, à tel point qu'au quatrième jour du traitement, la malade voulut reprendre ses occupations, son poids a augmenté en 10 jours de 8 kilogrammes.

5° 9 jours après le début en traitement, les règles, absentes depuis 3 mois, réapparaissent; elles durent 4 jours et sont abondantes.

Dès la seconde injection de folliculine, on a dû diminuer les doses d'insuline (20 unités) et, à la troisième, interrompre complètement cette médication.

Les constatations de RATHERY montrent toute la complexité du problème, du fait de la variabilité des réponses obtenues.

La médication combinée insuline-folliculine a déterminé chez deux

malades une chute de la glycosurie et une baisse nette de l'excrétion des corps acétoniques; chez l'une, on note un abaissement marqué de la glycémie. Chez ces deux malades, cependant, en utilisant des doses plus élevées de folliculine, l'effet contraire se produisit. Chez une troisième malade, non encore réglée, l'effet de la folliculine combinée à l'insuline fut nul sur la glycosurie et à peine marqué sur les corps acétoniques, la glycémie subit une ascension nette.

L'état du fonctionnement ovarien paraît donc intervenir dans les résultats du traitement; après la ménopause, les injections de folliculine ont été sans effet; avant la puberté, la folliculine paraît même avoir aggravé la glycosurie et la glycémie. Par contre, la folliculine semble plus active chez des Femmes ayant été réglées, ou chez qui les règles, d'abord normales, ont disparu.

La dose de folliculine paraît jouer un rôle puisqu'avec de fortes doses on peut observer l'hyperglycémie. Il existerait une dose optima de folliculine en rapport avec une dose optima d'insuline. On pourrait penser qu'un équilibre entre ces deux hormones est nécessaire pour que le métabolisme des hydrates de carbone soit normal (cf. p. 125).

2. — TROUBLES ARTICULAIRES ET OSSEUX

KUIPERS [1320] administre, une fois par semaine, de fortes doses d'hormone ovarienne (50.000 U. S. de dihydrofolliculine) chez 3 malades âgées de 51, 54 et 23 ans, et atteintes d'arthrite rhumatoïde chronique primitive.

Chez la première un traitement de 6 mois par l'hormone ovarienne a déterminé une amélioration nette de l'état des membres inférieurs, alors qu'au niveau des membres supérieurs, atteints d'ostéo-arthrite, on n'a pas constaté de modifications sensibles. Dans le second cas, il s'agit d'une arthrite rhumatoïde chronique primitive datant de 20 ans. Un traitement de 12 mois, par des injections de 25.000 à 50.000 U. S. de dihydrofolliculine, a déterminé une amélioration nette : réapparition de la mobilité articulaire, en particulier au niveau des pieds et des genoux. Dans le troisième cas, il s'agit d'une Femme de 23 ans qui présente, depuis l'âge de 7 ans, une arthrite rhumatoïde chronique et une ankylose grave des diverses articulations. En 6 mois, le traitement détermine une amélioration de la mobilité, une calcification importante du squelette et la suppression des contractures des mains et des pieds, avec diminution de la tuméfaction périarticulaire.

Le traitement a donc donné des résultats nets dans l'arthrite rhumatoïde, alors que l'ostéo-arthrite a réagi d'une façon moins sensible. Dès le début du traitement, après 6 à 8 injections, on observe déjà une élévation de la température cutanée, due à une amélioration de la circulation périphérique. En outre, les douleurs ont été favorablement influencées, surtout chez les deux dernières patientes. Il n'a jamais été constaté de réactions fébriles et les modifications objectives de la mobilité ont été très nettes.

Le mode d'action de la folliculine est obscur dans ces cas. Il est possible qu'il s'agisse d'une action vasculaire, puisque l'irrigation de la peau s'est améliorée dans les 3 cas. La calcification remarquable du squelette, surtout chez la troisième malade, peut également être attribuée à une amélioration de la circulation.

Un certain nombre d'autres résultats favorables ont été rapportés [CURSHMANN, 557; ZIMMER, 2448; LAUBER et RAMM, 1400; KRONER, 1308; SCHOELLER, DOHRN et HOHLWEG, 2042; TEMPELAAR et BREEMEN, 2246; ZIMMER, 2449]; les doses employées sont peu élevées et la voie buccale est souvent suffisante : 50 U. S., 2-3 fois par jour, mais le traitement doit être prolongé 3-5 semaines.

LERICHE [1424] a obtenu, par l'administration de folliculine (dose non donnée), la guérison d'une ostéoporose bi-épiphysaire intense, simulant une lésion tuberculeuse et restée incurable pendant plusieurs mois.

M.-P. WEILL [2363] estime que l'opothérapie ovarienne s'impose même dans les formes anciennes de rhumatisme de la ménopause.

3. — AFFECTIONS DU SANG

1. *Hémophilie.* — L'hémophilie, transmise par les femelles, ne frappe que les mâles; l'hypothèse d'un facteur sexuel normalement inhibiteur chez la femelle, absent chez le mâle, conduit immédiatement à l'idée que l'ovaire intervient dans ce mécanisme de défense [BERTARELLI, 167; KOC SIS, 1282; NICH AUS, 1734].

BIRCH [183, 184, 185], ayant constaté que l'urine des hémophiliques ne contenait pas de folliculine, au contraire des sujets normaux, a proposé de traiter cette affection par les extraits ovariens.

Les résultats sont nuls pour STETSON, FORKNER, CHEW et RICH [2215], BREM et LEOPOLD [252], CHEW, STETSON, SMITH et SMITH [408], TUREEN

[2285], qui n'observent aucune action sur le temps de coagulation et qui ne trouvent de folliculine pas plus chez les mâles normaux que chez les hémophiles.

Pour d'autres, ils sont satisfaisants et les extraits ovariens sont même préférés par certains aux préparations purifiées [BIRCH, 185; KIMM et VAN ALLEN, 1247; WHITE, 2378; FOORD et DYSART, 796; BATTIGNANI, 138; SCHIAVO, 2026; FRANKE et LITZNER, 836; SAMSON-HIMMELSTJERNA, 2007] (cf. RAVINA [1902, 1903]).

2. **Anémie pernicieuse.** — SAJITZ [2006] rapporte le cas d'une Femme de 45 ans, atteinte d'anémie pernicieuse depuis plusieurs années, qui a été améliorée d'une façon remarquable par la folliculine (doses et modalités du traitement non précisées).

4. — VAGINITE GONORRHÉIQUE DE LA FILLETTE

LEWIS [1433], se fondant sur le fait que le gonocoque n'attaque qu'exceptionnellement l'épithélium vaginal de l'adulte, s'est proposé de traiter la vaginite de la fillette en provoquant la transformation pérurale de l'épithélium, par l'administration de folliculine.

Les résultats rapportés sont en général très favorables [LEWIS, 1433; BROWN, 287; HUBERMAN et ISRAELOFF, 1130; NABARRO et SIGNY, 1700; TE LINDE et BROWNER, 2245; MILLER, 1642; RAVALICO, 1901]. Toutefois, WITHERSPOON [2408] estime que les résultats sont inconstants, et GOLDBERG, MIMER et SMITH [922] ne les trouvent pas durables.

Dans les cas favorables, même lorsqu'il s'agit d'écoulements réputés rebelles, durant depuis plusieurs années, l'action curative se manifeste rapidement, l'écoulement se tarissant, parfois en quelques jours (10 jours). Généralement, au bout de 4 semaines, les prélèvements vaginaux montrent la disparition des gonocoques et l'apparition de cellules kératinisées. Histologiquement, l'épithélium devient pluristratifié et ce serait seulement dans les cas où il ne subit pas cette transformation que l'affection ne guérit pas. La cessation du traitement entraîne la régression de la kératinisation vaginale [LEWIS, 1433; TE LINDE et BROWNER, 2245].

Les doses employées sont de 50 à 100 U. R. par jour pendant des temps variables, 20 à 40 jours ou 200 U. R. trois fois par semaine, par voie sous-cutanée ou orale. TE LINDE et BROWNER [2245] préférèrent les suppositoires à la voie sous-cutanée et considèrent la voie orale

comme inefficace. NOVAK [1756] estime la voie vaginale comme étant la plus efficace.

Il faut éviter d'atteindre l'apparition de réactions locales et générales, turgescence des grandes lèvres, tension des seins; s'il en était ainsi, il conviendrait de diminuer la dose ou d'espacer les injections.

Les doses employées permettent de ne pas craindre le développement de réactions secondaires hypophysaires ou ovariennes. Toutefois, WITHERSPOON [2408] attire l'attention sur les conséquences lointaines possibles de cette thérapeutique et recommande une grande prudence dans son emploi.

5. — FOLLICULINE EN DERMATOLOGIE

La folliculine a donné de bons résultats dans diverses affections cutanées, même quand celles-ci ne paraissent pas relever d'un trouble ovarien.

IMPÉTIGO HERPÉTIFORME. — BUSCHKE et CURTH [326] ont obtenu de bons résultats dans un cas d'impétigo herpétiforme, chez une Femme de 68 ans.

ACNÉ. — L'acné juvénile, comme l'acné de la ménopause, et celui de l'âge adulte, sont généralement améliorés par la folliculine [BAUER, 141; BERGER, 163; ZONDEK, 2475; HERMAN, 1061; STUDDIFORD, 2227]; le taux de la folliculine sanguine chez des femmes normalement réglées est en effet peu élevé [ROSENTHAL et NEUSTAEDTER, 1981].

ECZÉMA. — LOESER [1493] rapporte le cas d'une fillette de 10 ans, atteinte d'eczéma psoriasiforme, survenant toutes les 5-6 semaines. L'injection de folliculine fit apparaître les règles et l'eczéma ne réapparut plus. TIMPANARO [2261] obtient aussi la guérison de dermatose eczématiformes cataméniales par l'administration de folliculine.

HYPERTRICHOSE. — MOUSSIO-FOURNIER, BERTOLINI, MORATO-MANARO et BUNO [1681] ont rapporté un cas d'hypertrichose chez une Femme jeune, présentant une tendance aux métrorragies, traitée avec succès

par l'application quotidienne, pendant deux mois, d'une pommade à la folliculine au stéarate d'ammonium (dose non indiquée).

Dans deux cas d'hypertrichose, chez des Femmes jeunes, l'une oligo-ménorrhéique, l'autre normalement réglée, nous n'avons observé aucun résultat.

ALOPÉCIE. — JANSON [1152] obtient des résultats très favorables dans l'alopécie en aire. KLAR [1256] obtient la repousse des cheveux et de la barbe chez un Homme par injection de 50 U. S. tous les deux jours.

PRURIT VULVAIRE. — Les résultats sont généralement favorables dans les troubles cutanés de la ménopause, le prurit vulvaire en particulier [BERGER, 163; GUGGISBERG, 960; GEIST et SPIELMAN, 887] en application locale [ZONDEK, 2462; ZONDEK, 2475].

ULCÉRATION DES PETITES LÈVRES. — JASON [1154] a obtenu la guérison d'une ulcération des petites lèvres chez une aménorrhéique de 28 ans par l'administration de fortes doses de folliculine : 10.000 à 50.000 U. S. en 30-15 jours.

KRAUROSIE DE LA VULVE. — Le traitement hormonal dans cette affection, qui paraît en rapport avec une déficience folliculaire, donne des résultats nets sous l'influence de fortes doses : 100.000 U. S. en 16 jours chez une Femme de 74 ans [NOVAK, 1763].

SCLÉRODERMIE. — Dans un cas de sclérodémie progressive à la phase scléroœdémateuse chez une jeune fille aménorrhéique, HARVIER et LICHNITZ [1029] ont obtenu la disposition presque complète des signes de sclérodémie et en même temps l'apparition de règles régulières.

6. — *APPLICATIONS DIVERSES*

RÉTINITE PIGMENTAIRE. — WIBAUT [2382] a obtenu de bons résultats à la suite de l'administration de 100 U. S. par jour. MEYERBACH [1638] a également enregistré des effets favorables.

Par contre, les résultats de BUNGE [306] dans des cas de rétinite pigmentaire où l'élimination urinaire de folliculine était très faible sont médiocres.

GOUTTE. — MARAÑON et IBAÑEZ [1561] rapportent que la folliculine exerce une action favorable dans la goutte; les doses quotidiennes de 500 U. I. accroîtraient l'élimination d'acide urique.

CONCLUSIONS

I. — NATURE DE LA FOLLICULINE

1. LES HORMONES OVARIENNES. — Dans l'état actuel on doit admettre l'existence de deux hormones ovariennes : la folliculine, la lutéine dont la nature chimique, les propriétés pharmacodynamiques, le rôle physiologique, sont bien élucidés. L'existence d'autres hormones ovariennes est possible, mais n'est pas encore certaine.

2. NATURE CHIMIQUE DE L'HORMONE OVARIENNE. — L'hormone ovarienne est l'œstradiol (dihydrofolliculine) ; les autres principes définis isolés de l'urine : œstrone (folliculine), œstratriol (hydrate de folliculine), équiline et hippuline, doivent être considérés comme des formes d'élimination. Toutes ces substances sont des dérivés de l'œstrone, hydrocarbure saturé $C^{18}H^{30}$: 2. méthyl. 1.2. cyclopenténoperhydrophénanthrène. Ces principes sont donc des dérivés du phénanthrène, noyau constitutif que l'on retrouve dans de nombreux autres principes constitutifs des organismes vivants : cholestérol, ergostérol, vitamine D, acides biliaires, venins, progesterone, pregnandiol, androsterone et testosterone, certains aglucones digitaliques : digitoxigénine, gitoxigénine, périplogénine, strophantidine, certains alcaloïdes de l'opium du groupe de la morphine : morphine, codéine, pseudomorphine, thébaïne.

L'hormone ovarienne et les principes voisins possèdent le pouvoir œstrogène, c'est-à-dire qu'ils déterminent la métaplasie épithélioïde de la muqueuse vaginale des Rongeurs, ils diffèrent entre eux par leur activité. A égalité de poids, l'œstradiol est environ dix fois plus actif que l'œstrone, et celui-ci dix fois plus que l'œstratriol.

Ces divers principes œstrogènes représentent des chainons de plus en plus oxydés dans une série métabolique ayant son origine dans le cholestérol ; leurs étroits rapports de structure avec la seconde

hormone femelle : l'hormone lutéinique (progestérone) et les hormones mâles (androsterone et testostérone) sont remarquables, mais ne peuvent actuellement être que l'objet de constatations de fait ; rien ne prouve qu'il existe dans l'organisme une filiation obligatoire entre les trois groupes d'hormones ; il peut aussi bien par exemple s'agir de principes dérivant isolément d'une substance-mère, le cholestérol. Toutefois les analogies de structure entre l'hormone sexuelle mâle et l'hormone sexuelle femelle suggèrent la possibilité de mutations intéressantes pour la compréhension du déterminisme hormonal de la sexualité et de l'intersexualité.

La pluralité des principes œstrogènes est un fait dont l'étude des sécrétions internes n'offre pas d'autre exemple. Doit-il être tenu pour preuve que la folliculine n'est pas une hormone au sens classique du terme ? Doit-il être considéré comme indiquant que, dans le cas des autres hormones, il existe à côté de chacune d'elles une série de produits d'élaboration ou de destruction que nous ignorons encore ?

L'ubiquité de la répartition du pouvoir œstrogène dans la nature : microbes, végétaux, formations extragénitales ; sa présence constante dans l'urine des mâles, en particulier dans l'urine de l'Etalon où il a été identifié à l'œstrone ; sa mise en évidence dans les urines de la Femme ovariectomisée, conduisent à mettre en doute le rôle de l'ovaire dans la formation proprement dite de la folliculine ; l'ovaire ne jouerait qu'un rôle de concentration et d'élimination. Toutefois l'observation et l'expérimentation prouvent que lorsque l'ovaire est présent, il joue de toute certitude un rôle fondamental encore non entièrement élucidé dans le métabolisme de la folliculine. C'est en tous cas au niveau des cellules thécales que se produit l'élaboration ou la concentration de l'hormone.

L'absence de spécificité sexuelle est également un caractère inattendu ; la folliculine agit non seulement chez la femelle, mais aussi chez le mâle, sur le tissu conjonctif, le tissu musculaire et le tissu épithélial ; elle exerce une action moins marquée sur les cellules germinales et, dans tous les cas, les réactions sont plus fonction du tissu que du sexe de l'individu ; l'existence d'un antagonisme entre les deux hormones est possible, mais la réalité d'une action synergique est plus vraisemblable.

II. — ROLE DE LA FOLLICULINE DANS LA PHYSIOLOGIE DE LA FEMELLE

La folliculine doit être considérée comme l'hormone femelle par excellence, nécessaire et suffisante pour conférer à un organisme les caractères du sexe féminin. Son action se fait sentir à la puberté, bien que la différenciation sexuelle du soma soit antérieure à celle-ci. Mais la crise génitale du nouveau-né est une preuve que, dès la naissance, les tissus récepteurs sont capables de réagir à l'hormone sexuelle et que s'ils restent au repos, durant la période infantile, c'est parce que l'excitant hormonal fait défaut.

L'établissement de la puberté est indépendant de l'ovulation ; elle relève exclusivement de l'action de la folliculine qui suffit à elle seule à provoquer le développement des voies génitales et de la glande mammaire, mamelone et canaux galactophores.

Avant l'ovulation, des hémorragies utérines peuvent se produire ; si elles sont de courte durée et régulières, elles ne diffèrent pas cliniquement de la menstruation vraie ; si elles sont irrégulières et surtout prolongées, elles constituent les métrorragies de la puberté.

A partir du moment où l'ovulation a lieu, une nouvelle formation endocrinienne ovarienne, le corps jaune, intervient. De même que son évolution normale suit la maturation folliculaire et la formation de folliculine, son influence hormonale sur l'utérus requiert l'action préalable de la folliculine. L'action physiologique des deux hormones ovariennes implique, pour que le développement prégravidique de l'endomètre soit optimum, une étroite synergie qui se manifeste par une séquence chronologique et une intensité d'action déterminées.

Chez la Femme, la folliculine est d'abord produite par le follicule en voie de maturation, puis par le corps jaune en même temps que l'hormone lutéinique ; plus tard, si la nidation a lieu, c'est le chorion qui élabore l'hormone. L'inertie de l'ovaire qui devient passif puisque son ablation n'entrave ni la grossesse ni la production de folliculine, est due à l'hormone lutéinisante formée par le chorion ou par l'hypophyse. Il semble qu'au moment de l'accouchement il y ait une modification dans la nature de l'hormone produite, modification qui expliquerait à ce moment l'accentuation de la sensibilité de l'utérus au principe ocytotique.

Si la nidation n'a pas lieu, la production de folliculine cesse, ainsi que celle de l'hormone lutéinisante. L'hémorragie menstruelle peut être expliquée par la seule diminution du taux sanguin de la follicu-

line ou par une réaction indirecte d'origine hypophysaire à cette variation hormonale : formation ou libération d'une hormone menstruogène. Mais l'hémorragie menstruelle peut se produire indépendamment de l'ovulation, et même lorsque la fonte ovulaire a lieu, indépendamment de l'évolution du corps jaune.

Le développement initial de la glande mammaire, qu'il y ait ou non grossesse, dépend tout d'abord de l'action de la folliculine comme au moment de la puberté, mais le développement complet de la glande dépend de l'action ultérieure de l'hormone lutéinique; comme dans le cas du développement complet de l'endomètre, l'intervention des deux hormones est nécessaire. La mise en train de la sécrétion lactée exige la diminution du taux de la folliculine. La fonte holomerochrine de l'épithélium mammaire est comparable à l'involution utérine menstruelle. Comme la menstruation, la lactation peut être provoquée par une action hormonale hypophysaire (prolactine).

Au cours de la ménopause, l'irrégularité et la suppression de l'ovulation créent un état comparable dans une certaine mesure à celui de la puberté. Les réactions morphologiques et fonctionnelles de cette époque de la vie, en particulier les métrorragies, sont explicables par le même mécanisme hormonal que celles de la puberté.

L'action de la folliculine chez les Primates est donc avant tout caractérisée par une discontinuité périodique dans son intensité. Les variations cycliques dont on trouve la trace dans le taux de la folliculine circulante et dans le taux de la folliculine éliminée sont caractéristiques de la physiologie de la femelle; elles s'opposent au mâle chez lequel des alternances d'activité dans l'endocrinie sexuelle sont bien moins marquées.

Outre son influence sur les voies génitales et la glande mammaire, la folliculine exerce de nombreuses actions sur le soma (métabolisme de base, métabolisme glucidique et lipidique, métabolisme minéral, système nerveux, système endocrinien, etc.). On peut admettre que la plus grande partie de ces effets sont d'origine hypophysaire et constituent des réactions de cette glande à l'hormone folliculaire.

MODE D'ACTION DE LA FOLLICULINE. — La folliculine peut exercer son action indépendamment du système nerveux de la vie de relation ou du système nerveux de la vie organique. Cette constatation expérimentale n'exclut pas le rôle possible des formations nerveuses tissulaires. Elle n'est pas incompatible avec l'intervention du système nerveux dans l'action de la folliculine sur l'organisme normal ou pathologique; elle n'est pas non plus en contradiction avec l'existence d'un centre sexuel, laquelle est au contraire probable.

Le point d'attaque de la folliculine est peut-être cellulaire, direct, mais une action indirecte, vasculaire est certaine.

L'étude des réponses des tissus à la folliculine met en évidence, d'une manière particulièrement frappante, l'importance de l'état des récepteurs sur la qualité et l'intensité de leurs réactions aux hormones. On est tenté d'imaginer que, chez un même individu, à égalité d'intensité d'action hormonale, la réaction est fonction d'une substance intermédiaire encore indéterminée.

III. — LA FOLLICULINE EN PATHOLOGIE

Le rôle physiologique de la folliculine, ses actions pharmacodynamiques, expliquent son rôle dans les processus pathologiques, rôle qui résulte d'une action insuffisante ou d'une action excessive.

L'insuffisance d'action peut être *primitive*. Elle est la cause de l'absence ou du retard de la puberté et des divers degrés de puberté incomplète, celle-ci étant totale ou dissociée.

Elle peut être *secondaire*. Dans ce cas, certains caractères persistent parce qu'ils sont fixés et irréversibles : développement osseux par exemple, d'autres caractères régressent temporairement ou définitivement suivant que la production de folliculine est elle-même temporairement ou définitivement tarie; cette involution accidentelle, qui est l'équivalent de la sénilité, en diffère cependant lorsqu'elle se produit en dehors des limites normales de temps, puisque dans ce cas elle n'est pas en harmonie avec la sénilité du reste de l'organisme.

La folliculine peut exercer une action trop intense. Dans un premier cas, cette action est excessive parce que non contrebalancée par l'influence de l'hormone lutéinique; dans une seconde modalité, cette action hormonale existant, le taux de la folliculine est trop élevé et outrepassé l'action lutéinique.

L'action excessive de la folliculine supprime ou amoindrit la phase lutéinique du cycle sexuel, mais elle ne supprime pas nécessairement les variations dans l'intensité de l'action de la folliculine; il est donc possible d'observer des hémorragies utérines anovulaires caractérisées par le fait que l'endomètre reste au stade prolifératif et n'atteint pas le stade sécrétoire (prégravidique).

Si l'influence de la folliculine est à la fois trop intense et prolongée, cette phase proliférative conduit à l'hyperplasie endométriale. Dans ce cas, les hémorragies, lorsqu'elles se produisent, relèvent du même mécanisme que l'hémorragie menstruelle.

La folliculine agissant d'une manière excessive peut provoquer des lésions mammaires : dégénérescence glandulo-kystique ou transformation fibreuse.

FOLLICULINE ET CANCER. — L'existence d'une similitude de structure entre les principes œstrogènes et certains principes cancérigènes, le fait que le pouvoir œstrogène et le pouvoir cancérigène appartiennent parfois à la même substance, ont suggéré que la folliculine pouvait jouer un rôle dans la pathogénie du cancer.

L'administration prolongée de folliculine, même à dose relativement faible, provoque des réactions mammaires ou utérines dont l'intensité, le caractère hypertrophique et anarchique font penser à une réaction précancéreuse. Mais, dans aucun cas, l'évolution cancéreuse proprement dite n'a pu être démontrée. La folliculine, par le développement et l'excitation fonctionnelle qu'elle provoque, peut être considérée comme un facteur favorisant de l'évolution des néoplasies, mais non comme un facteur déterminant de cancérisation.

Le rôle de la folliculine dans la *pathologie du mâle* ne peut être que soupçonné à l'heure actuelle. Son intervention dans les psychopathies sexuelles est possible, son rôle dans l'hypertrophie de la prostate reste à démontrer.

DOSAGE DE LA FOLLICULINE DANS LES HUMEURS. — La part que la folliculine joue dans un état pathologique déterminé peut être précisée par la mesure de la folliculinémie et de la folliculinurie.

Le taux de la folliculinémie croît progressivement au cours du cycle menstruel, la folliculinurie présente un ou deux maxima dont le plus élevé a lieu au moment de l'ovulation; les variations du taux de la folliculine sanguine et de la folliculine urinaire ne sont donc pas parallèles; ce fait suggère la probabilité d'un seuil rénal. De plus l'existence de formes de sécrétion actives, et de formes circulantes et d'élimination dégradées de l'hormone sont vraisemblables, mais non parfaitement démontrées. Enfin, la folliculine introduite dans l'organisme ne se retrouve généralement pas dans l'urine ni même dans le sang, comme si elle était détruite ou fixée par les tissus.

Du point de vue théorique, l'étude de la folliculinémie est plus sûre que celle de la folliculinurie. Il est toutefois possible, en se fondant sur les résultats physiologiques, d'obtenir avec un minimum de dosages des indications sur le taux hormonal actuel, qui sont précieuses pour le diagnostic, le pronostic et le traitement.

IV. — UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DE LA FOLLICULINE

La folliculine peut être employée comme substitut d'une sécrétion ovarienne déficiente; elle peut être utilisée comme agent modificateur, inhibiteur ou stimulant.

Dans le premier cas, il faut distinguer l'action de développement (fonction végétative de l'ovaire) de l'action proliférative (fonction sexuelle proprement dite).

L'action de développement exige une administration prolongée d'hormone. L'action sexuelle proprement dite exige une discontinuité d'action et une intensité proportionnée à la réceptivité et à l'étendue des tissus récepteurs.

L'action modificatrice sur les autres glandes : antéhypophyse en particulier, exige une action intense et de courte durée.

Les résultats les plus brillants ont été obtenus dans l'aménorrhée primitive et surtout dans l'aménorrhée secondaire. Le fait que la menstruation avec développement prégravidique de la muqueuse utérine peut être réalisée chez la Femme ovariectomisée par l'emploi de la folliculine et de la lutéine, légitime un traitement substitutif; mais la permanence de la guérison obtenue dans certains cas en présence d'ovaire, prouve que, par un mécanisme encore inconnu, il se produit, sous l'influence de l'hormone, une réactivation de l'ovaire.

La plupart des indications de la folliculine découlent de ses propriétés physiologiques et de son rôle dans la vie sexuelle : c'est le cas, en dehors des troubles de la menstruation, des accidents de la ménopause et de la stérilité fonctionnelle, et de certains troubles endocriniens.

D'autres indications au contraire, bien qu'indiscutables, sont actuellement d'explication précaire : c'est le cas, par exemple, de l'action dans le rhumatisme, dans les affections cutanées.

La folliculine peut être administrée aussi bien par voie parentérale : voie endo-veineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, cutanée, vaginale, nasale, que par voie entérale : orale ou rectale.

Les doses à employer doivent être étudiées dans chaque cas particulier; il est en général irrationnel de débiter d'emblée par des doses très élevées, de l'ordre du décigramme (un million d'unités internationales); il est préférable de tâter méthodiquement la sensibilité du sujet.

L'administration doit être discontinuée, de manière à *imiter* le mode de sécrétion de l'hormone dans l'organisme.

La thérapeutique par la folliculine ne doit pas être appliquée isolément; il est exceptionnel, en effet, que le déséquilibre endocrinien soit mono-glandulaire, cette notion ne préjuge pas, bien entendu, de l'utilisation des médications étiologiques ou symptomatiques non endocriniennes.

La possibilité d'administrer la folliculine sous forme cristallisée ne doit pas faire négliger les préparations complexes ovariennes ou placentaires qui réalisent spontanément des associations médicamenteuses heureuses. Mais si la découverte de la folliculine ne constitue qu'une étape dans la connaissance des hormones sexuelles femelles et des principes actifs des extraits d'ovaire, elle représente cependant une des plus belles acquisitions de l'Endocrinologie.

VU :

Le Doyen,
G. ROUSSY.

VU :

Le Président de thèse,
P. CARNOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ABRÉVIATIONS UTILISÉES DANS LA BIBLIOGRAPHIE

A

<i>A. Anat. Hist.</i>	Archives d'Anatomie, d'Histologie et d'Embryologie. Strasbourg.
<i>A. Anat. micr.</i>	Archives d'Anatomie microscopique. Paris.
<i>A. Anat. Physiol.</i>	Archiv für Anatomie und Physiologie. Leipzig.
<i>A. bioch. ital.</i>	Archivio del Instituto biochemico italiano. Milan.
<i>A. Biol.</i>	Archives de Biologie. Liège.
<i>A. Derm.</i>	Archives of Dermatology and Siphilology. Chicago (Ill.).
<i>A. Entw.</i>	Wilhelm Roux Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen; Abteilung D der Zeitschrift für wissenschaftliche Biologie. Berlin.
<i>A. exper. Path.</i>	Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie (Naunyn-Schmiedebergs'). Berlin.
<i>A. Fisiol.</i>	Archivio di Fisiologia. Florence.
<i>A. Geflügelk.</i>	Archiv für Geflügelkunde. Berlin.
<i>A. Gyn.</i>	Archiv für Gynäkologie. Berlin.
<i>A. i. Pharmac.</i>	Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. Gand.
<i>A. i. Physiol.</i>	Archives internationales de Physiologie. Liège-Paris.
<i>A. int. Med.</i>	Archives of internal Medicine. Chicago (Ill.).
<i>A. ital. Biol.</i>	Archives italiennes de Biologie. Pise.
<i>A. ital. Gin.</i>	Archivio italiano di Ginecologia. Naples.
<i>A. Kem.</i>	Arkiv för Kemi, Mineralogy och Geologi. Stockholm.
<i>A. Kinderheilk.</i>	Archiv für Kinderheilkunde. Berlin.
<i>A. Med. Chirurg.</i>	Archivos de Medicina, Cirurgia y Especialidades. Madrid.
<i>A. mikr. Anat.</i>	Archiv für mikroskopische Anatomie. Bonn.
<i>A. Morph.</i>	Archives de Morphologie générale et expérimentale. Paris.
<i>A. Museum</i>	Archives du Museum national d'Histoire naturelle. Paris.
<i>A. néerl. Physiol.</i>	Archives néerlandaises de Physiologie de l'Homme et des Animaux. La Haye [(Série III, C des Archives néerlandaises des Sciences exactes et naturelles de la Société hollandaise des Sciences). Harlem].
<i>A. Neur.</i>	Archives of Neurology and Psychiatry. Chicago (Ill.).
<i>A. Neurol.</i>	Archivio generale di Neurologia, Psichiatria e Psiconalisi. Nocera inferiore (Salerno) (Italie).
<i>A. Ophth.</i>	Archives d'Ophtalmologie. Paris.

<i>A. Ost.</i>	Archivio di Ostetricia e Ginecologia. Naples.
<i>A. Path.</i>	Archives of Pathology. Chicago (Ill.).
<i>A. Pharm.</i>	Archiv der Pharmazie. Berlin.
<i>A. prakt. Tierh.</i>	Archiv für wissenschaftliche und praktische Tierheilkunde. Berlin.
<i>A. Sc. biol.</i>	Archivio di Scienze biologiche. Bologne.
<i>A. Surg.</i>	Archives of Surgery. Chicago (Ill.).
<i>Act. med. Keijo</i>	Acta medicorum in Keijo. Keijo (Nip.).
<i>Act. med. scand.</i>	Acta medica Scandinavica. Stockholm.
<i>Act. neerl.</i>	Acta brevia neerlandica de Physiologia, Pharmacologia Microbiologia, e. a. Amsterdam.
<i>Act. obst.</i>	Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. Stockholm.
<i>Act. path. scand.</i>	Acta pathologica et microbiologica Scandinavica. Copenhagen.
<i>Act. psychiat.</i>	Acta psychiatrica et neurologica. Copenhagen.
<i>Algérie méd.</i>	Algérie médicale (L'). Alger.
<i>Am. J. Anat.</i>	American Journal of Anatomy. Philadelphie (Pa.).
<i>Am. J. Canc.</i>	American Journal of Cancer. New-York (N.-Y.).
<i>Am. J. Dis. Child.</i>	American Journal of Diseases of Children. Chicago (Ill.).
<i>Am. J. med. Sc.</i>	American Journal of the medical Sciences. Philadelphie (Pa.).
<i>Am. J. Obst.</i>	American Journal of Obstetrics and Gynecology. Saint-Louis (Mo.).
<i>Am. J. Physiol.</i>	American Journal of Physiology. Baltimore (Md.).
<i>Am. J. Psych.</i>	American Journal of Psychiatry (The). New-York (N.-Y.).
<i>Am. J. Surg.</i>	American Journal of Surgery. New-York (N.-Y.).
<i>Anales</i>	Anales. Valence (Espagne).
<i>Anat. Anz.</i>	Anatomischer Anzeiger. Iéna.
<i>Anat. Rec.</i>	Anatomical Record. Philadelphie (Pa.).
<i>Ann. Col.</i>	Annales d'Hygiène et de Médecine Coloniale, actuellement Annales de Médecine et de Pharmacie coloniales Paris.
<i>Ann. Gyn.</i>	Annales de Gynécologie. Paris.
<i>Ann. int. med.</i>	Annals of internal medicine. Lancaster, Pa. (E. U.).
<i>Ann. méd.</i>	Annales de Médecine. Paris.
<i>Ann. Med. int.</i>	Anales de Medicina interna. Madrid.
<i>Ann. méd.-psych.</i>	Annales médico-psychologiques. Paris.
<i>Ann. Ost.</i>	Annali de Ostetricia e Ginecologia. Milan.
<i>Ann. Pasteur</i>	Annales de l'Institut Pasteur. Paris.
<i>Ann. Physiol.</i>	Annales de Physiologie et de Physico-Chimie biologique Paris.
<i>Ann. Rev. Bioch.</i>	Annual Review of Biochemistry. Standford University Press (E. U.).
<i>Année psychol.</i>	Année psychologique. Paris.
<i>Anz. Wien.</i>	Anzeiger der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften in Wien. Vienne.
<i>Austr. J. Biol.</i>	Australian Journal of experimental Biology and medical Science. Adelaïde (Australie).

B

<i>Beit. chem. Physiol.</i>	Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie Brunswick (All.).
<i>Beit. klin. Chir.</i>	Beiträge zur klinischen Chirurgie (Brun's). Berlin.
<i>Beit. Path.</i>	Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie (Zieglers'). Iéna.
<i>Beit. path. Anat.</i>	Beiträge zur pathologischen Anatomie. Prague.
<i>Ber. chem. G.</i>	Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Berlin.
<i>Ber. ges. Gyn.</i>	Berichte über die gesammte Gynäkologie und Geburtshilfe, sowie deren Grenzgebiete. Berlin.
<i>Ber. ges. Physiol.</i>	Berichte über die gesammte Physiologie und experimentelle Pharmakologie. Abteilung B der Berichte über die gesammte Biologie. Berlin.
<i>Berl. klin. Woch.</i>	Berliner klinische Wochenschrift. Berlin.
<i>Ber. pharm. G.</i>	Berichte der deutschen pharmaceutischen Gesellschaft. Berlin.
<i>Ber. wiss. Biol.</i>	Berichte über die wissenschaftliche Biologie. Abteilung A der Berichte über die gesammte Biologie. Berlin.
<i>Berl. tier. Woch.</i>	Berliner tierärztliche Wochenschrift. Berlin.
<i>Bio. Ter. sper.</i>	Biochimica e Terapia sperimentale. Milan.
<i>Bioch. J.</i>	Biochemical Journal (The). Londres.
<i>Bioch. Z.</i>	Biochemische Zeitschrift. Berlin.
<i>Biol. Abstr.</i>	Biological Abstracts. Philadelphie, Pa. (E. U.).
<i>Biol. Bull.</i>	Biological Bulletin (The). Lancaster, Pa. (E. U.).
<i>Biol. gen.</i>	Biologia generalis. Vienne.
<i>Biol. Zent.</i>	Biologische Zentralblatt. Leipzig.
<i>Boll. Ass. Triest.</i>	Bolletino della Associazione medica Triestina. Trieste.
<i>Boll. Biol. sper.</i>	Bolletino della Societa italiana di Biologia sperimentale. Naples.
<i>Boll. Cane.</i>	Bolletino del Instituto de Medicina experimental para el Estudio y Tratamiento del Cancer. Buenos-Aires.
<i>Boll. Microb.</i>	Société internationale di Microbiologia. Bolletino della sezione italiana. Milan.
<i>Boll. Pavia</i>	Bolletino della Società medico-chirurgica di Pavia. Pavia.
<i>Boll. piem. Ost.</i>	Bolletino della Societa piemontese di Ostetricia e Ginecologia, continué comme Ginecologia. Milan.
<i>Brit. J. exp. Biol.</i>	British Journal of experimental Biology (voir J. exper. Biol.). Londres.
<i>Brit. J. exp. Path.</i>	British Journal of experimental Pathology (The). Londres.
<i>Brit. med. J.</i>	British medical Journal. Londres.
<i>Bruxelles méd.</i>	Bruxelles médical. Bruxelles.
<i>Bull. Acad. Méd.</i>	Bulletin de l'Académie de Médecine. Paris.
<i>Bull. Acad. Méd. Belg.</i>	Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique. Bruxelles.
<i>Bull. Acad. pol.</i>	Bulletin international de l'Académie polonaise des Sciences et des Lettres, classe de Médecine. Cracovie.

<i>Bull. Acad. vét.</i>	Bulletin de l'Académie vétérinaire de France. Paris.
<i>Bull. Ass. Canc.</i>	Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer. Paris.
<i>Bull. Chim. biol.</i>	Bulletin de la Société de Chimie biologique. Paris.
<i>Bull. Chir.</i>	Bulletin et Mémoires de la Société des Chirurgiens de Paris. Paris.
<i>Bull. Chir. Marseille</i>	Bulletin et Mémoires de la Société de Chirurgie de Marseille. Marseille.
<i>Bull. Hist. appl.</i>	Bulletin d'Histologie appliquée à la Physiologie et à la Pathologie et de Technique microscopique. Lyon, Paris.
<i>Bull. Hopkin's</i>	Bulletin of the Johns Hopkin's Hospital. Baltimore (Md)
<i>Bull. méd.</i>	Bulletin médical. Paris.
<i>Bull. méd.-chir. Indo-Chine</i>	Bulletin de la Société médico-chirurgicale de l'Indo-Chine, Hanoï et Haïphong.
<i>Bull. méd. Hôp.</i>	Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Paris.
<i>Bull. neur. Inst.</i>	Bulletin of the neurological Institute of New-York (N.-Y.).
<i>Bull. Obst. Gyn.</i>	Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris. Paris.
<i>Bull. Soc. belge Gyn.</i>	Bulletin de la Société belge de Gynécologie. Bruxelles.
<i>Bull. Soc. Chim.</i>	Bulletin de la Société chimique de France. Paris.
<i>Bull. Soc. Méd. Bucarest</i>	Bulletin et Mémoires de la Société de Médecine de Bucarest.
<i>Bull. Soc. Sex.</i>	Bulletin de la Société de Sexologie, Paris.

C

<i>Canad. med.</i>	Canadian medical Association Journal. Montréal.
<i>Carnegie Inst.</i>	Publications of the Carnegie Institution of Washington. Washington (D.-C.).
<i>Cas. lek. Cesk.</i>	" ^v ^o Casopis lékařů Českých. Prague.
<i>Chem. Abstr.</i>	Chemical Abstracts. Washington (D. C.).
<i>Chem. Ind.</i>	Chemistry and Industry; Journal of the Society of chemical Industry. Londres.
<i>Chem. W.</i>	Chemisch Weekblad. Amsterdam.
<i>Chin. J. Physiol.</i>	Chinese Journal of Physiology. Pei-Ping (Chine).
<i>Clin. med. surg.</i>	Clinical medicine and Surgery. Chicago (Ill.).
<i>Clin. Ost.</i>	Clinica Ostetrica (La). Rome.
<i>Comp. psychol. Mon.</i>	Comparative psychological Monographs. Baltimore (Md.).
<i>C. R. Acad. Sc.</i>	Comptes rendus hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences. Paris.
<i>C. R. Anat.</i>	Comptes rendus de l'Association des Anatomistes. Paris.
<i>C. R. Biol.</i>	Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie et de ses Filiales et Associées. Paris.
<i>C. R. Gyn.</i>	Comptes rendus de la Société française de Gynécologie. Paris.

<i>C. R. Physiol.</i>	Comptes rendus de l'Association des Physiologistes de langue française ; in <i>Annales de Physiologie et de Physico-Chimie biologique</i> (Ann. Physiol.).
<i>Cornell vet.</i>	Cornell Veterinarian (The), Ithaca (N.-Y.) (E. U.).
<i>Cult. med.</i>	Cultura medica moderna (La), Palerme.

D

<i>Derm. Woch.</i>	Dermatologische Wochenschrift, Leipzig.
<i>Dtsch. A. klin. Med.</i>	Deutsches Archiv für klinische Medizin, Berlin.
<i>Dtsch. med. Woch.</i>	Deutsche medizinische Wochenschrift, Leipzig.
<i>Dtsch. tier. Woch.</i>	Deutsche tierärztliche Wochenschrift, Hanovre.

E

<i>Echo méd.</i>	Echo médical du Nord (L'), Lille.
<i>Edinb. med. J.</i>	Edinburgh Medical Journal, Edinbourg.
<i>Eksper. Med.</i>	Eksperimentalna Meditsina, Kharkov (U. R. S. S.).
<i>Endocr.</i>	Endocrinology, Los Angeles (Cal.).
<i>Endocr. Pat.</i>	Endocrinologia e Patologia Costituzionale, Bologne.
<i>Endokr.</i>	Endokrinologie (Zentralblatt für das Gebiet der inneren Sekretion und Konstitutionsforschung), Leipzig.
<i>Ergeb. Physiol.</i>	Ergebnisse der Physiologie und experimentelle Pharmakologie, Munich.

F

<i>Fol. endocr.</i>	Folia endocrinologica japonica, Kyoto (Nip.).
<i>Fol. pharm.</i>	Folia pharmacologia japonica, Kyoto (Nip.).
<i>Fort. Med.</i>	Fortschritte der Medizin, Berlin.
<i>Fort. Ther.</i>	Fortschritte der Therapie, Leipzig.
<i>Frank. Z.</i>	Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Munich.

G

<i>Gaz. méd.</i>	Gazette médicale de France, Paris.
<i>Gazz. med. ital.</i>	Gazzetta medica italiana, Turin.
<i>Geneesk. Bl.</i>	Geneeskundege bladen int Kliniek en laboratorium vor de Praktijk, Harlem.
<i>Genetic Mon.</i>	Genetic psychological Monographs, Worcester (Mass.).
<i>Ginek.</i>	Ginekologja polska, Varsovie.
<i>Gyn. Obst.</i>	Gynécologie et Obstétrique, Paris.
<i>Gyn. Rdsch.</i>	Gynäkologische Rundschau, Berlin et Vienne.
<i>Gynéc.</i>	Gynécologie et la Semaine gynécologique des Praticiens réunies (La), Paris.

H

<i>Helv. chim.</i>	Helvetica chimica Acta, Bâle et Genève.
<i>Helv. med.</i>	Helvetica medica Acta, Bâle.

I

<i>Indian J.</i>	Indian Journal of medical Research (The). Calcutta.
<i>Irish J. med. Sc.</i>	Irish Journal of medical Science. Dublin.

J

<i>J. am. chem. Soc.</i>	Journal of the american chemical Society. Washington.
<i>J. am. med. Ass.</i>	Journal of the american medical Association (The) Philadelphia (Pa.).
<i>J. am. pharm. Ass.</i>	Journal of the american pharmaceutical Association (The). Washington (D.-C.).
<i>J. am. vet. med. Ass.</i>	Journal of the american veterinary medical Association. Chicago (Ill.).
<i>J. biol. Chem.</i>	Journal of biological Chemistry. Baltimore (Md.).
<i>J. Canc. Res.</i>	Journal of Cancer Research (The). Baltimore (Md.).
<i>J. chem. Soc.</i>	Journal of the chemical Society of London. Londres.
<i>J. comp. Neur.</i>	Journal of comparative Neurology. Philadelphia (Pa.).
<i>J. exp. Biol.</i>	Journal of experimental Biology (The). Londres.
<i>J. exp. Med.</i>	Journal of experimental Medicine. New-York.
<i>J. exp. Zool.</i>	Journal of experimental Zoology. Philadelphie (Pa.).
<i>J. gen. Physiol.</i>	Journal of general Physiology. New-York (N.-Y.).
<i>J. Lab.</i>	Journal of Laboratory and Clinical Medicine. Saint-Louis (Mo.).
<i>J. Méd.</i>	Journal de Médecine de Paris. Paris.
<i>J. med. Res.</i>	Journal of medical Research of the Boston Society of medical Sciences. Boston (Mass.).
<i>J. ment. Sc.</i>	Journal of mental Science. Londres.
<i>J. met. Res.</i>	Journal of metabolic Research (The). Morristown (N.-J.).
<i>J. Nutr.</i>	Journal of Nutrition (The). Philadelphie (Pa.).
<i>J. Obst.</i>	Journal of Obstetrics and Gynecology of the british Empire (The). Manchester.
<i>J. Oklahoma</i>	Journal of Oklahoma State medical Association. Muskogee (Okl.).
<i>J. orient. Med.</i>	Journal of oriental Medecine (The). Dai ren. Mantcheoukeo.
<i>J. Path. Bact.</i>	Journal of Pathology and Bacteriology. Edinbourg.
<i>J. Ped.</i>	Journal of Pediatrics (The). Saint-Louis (Mo.).
<i>J. Pharm. Chim.</i>	Journal de Pharmacie et de Chimie. Paris.
<i>J. Pharm. exper. Ther.</i>	Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics. Baltimore (Md.).
<i>J. Physiol.</i>	Journal of Physiology. Londres.
<i>J. Physiol. Path.</i>	Journal de Physiologie et de Pathologie générale. Paris.
<i>Jahr. Bot.</i>	Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik. Berlin et Leipzig.
<i>Jahr. vet.</i>	Jahresbericht veterinärmedizin. Berlin.
<i>Jap. J. exp. Med.</i>	Japanese Journal of experimental Medicine. Tokio (Nip.).
<i>Jap. J. med.</i>	Japanese Journal of medical Sciences. Tokio (Nip.).
<i>Jap. J. Obst.</i>	Japanese Journal of Obstetrics and Gynecology. Kyoto (Nip.).

K

<i>Klin. Aug.</i>	Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. Stuttgart.
<i>Klin. Woch.</i>	Klinische Wochenschrift. Berlin.
<i>Krank.</i>	Krankheitsforschung. Leipzig.

L

<i>Lancet</i>	Lancet (The). Londres.
<i>Liebig's A.</i>	Justus Liebig's Annalen der Chemie und Pharmazie. Berlin.
<i>Liège méd.</i>	Liège médical. Liège.
<i>Lyon chir.</i>	Lyon chirurgical. Paris-Lyon.
<i>Lyon méd.</i>	Lyon médical. Lyon.

M

<i>Mag. Orv.</i>	Magyar Orvosi Archivum. Budapest.
<i>Marseille-méd.</i>	Marseille-médical. Marseille.
<i>Med. iber.</i>	Medicina Ibera (La). Madrid.
<i>Med. J.</i>	Medical Journal and Record. New-York.
<i>Med. Klin.</i>	Medizinische Klinik. Berlin.
<i>Med. Rec.</i>	Medical Record (The). New-York (N.-Y.).
<i>Med. Time</i>	Medical Times and Gazette (The). Londres.
<i>Med. Welt.</i>	Medizinische Welt (Die). Berlin.
<i>Médecine</i>	Médecine (La). Paris.
<i>Medicine</i>	Medicine. Détroit (Mich.).
<i>Mem. pont. Ac. Lincei.</i>	Memorie della pontificia Accademia romana dei nuovi Lincei. Rome.
<i>Mem. Univ. Cal.</i>	Memoirs of the University of California. Berkeley (Cal.).
<i>Min. med.</i>	Minerva medica. Turin.
<i>Mitt. Grenzgeb.</i>	Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Iéna.
<i>Mitt. jap. Gyn.</i>	Mitteilungen der japanese Gesellschaft für Gynäkologie.
<i>Mitt. Kioto</i>	Mitteilungen aus der medizinischen Akademie zu Kioto. Kyoto (Nip.).
<i>Mitt. Nigata</i>	Mitteilungen aus dem pathologischen Institut der kaiserlichen Universität zu Nigata. Nigata (Nip.).
<i>Monat. Geburtsh.</i>	Monatschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie. Berlin.
<i>Monat. Psych.</i>	Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie. Berlin.
<i>Monit. Ost.</i>	Monitore Ostetrico e Ginecologico. Turin.
<i>Monit. Zool.</i>	Monitore zoologico italiano. Florence.
<i>Münch. med. Woch.</i>	Münchener medizinische Wochenschrift. Munich.

N

<i>Nachr. Göttingen</i>	Nachrichten von der königlichen Gesellschaft der wissenschaften zu Göttingen. Mathematisch-physikalische Klasse. Goettingue.
<i>Nature</i>	Nature. Londres.
<i>Naturw.</i>	Naturwissenschaften (Die). Berlin.
<i>Nederl. Bio.</i>	Nederlandsche Vereeniging voor Biochemie. Amsterdam.
<i>Nederl. Genees.</i>	Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. Amsterdam.
<i>New-England J.</i>	New-England medical Journal of Medicine. Boston (Mass.).
<i>Nippon Fuj Tassi</i>	Nippon Fujikagakkai Tassi. Tokio (Nip.).
<i>Nord. med. Tidsk.</i>	Nordisk medicinsk Tidskrift. Stockholm.
<i>Norsk Mag.</i>	Norsk Magasin for Laegevidenskaben. Oslo.
<i>Northw. Med.</i>	Northwest Medicine. Seattle (Wash.).

O

<i>Obst.</i>	Obstétrique (L'). Paris.
<i>Orv. het.</i>	Orvosi hetilap. Budapest.

P

<i>Paris méd.</i>	Paris médical. Paris.
<i>Penn. med. J.</i>	Pennsylvania medical Journal. Harrisburgh (Pa.).
<i>Pflüger's A.</i>	Pflügers' Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und Tiere. Berlin.
<i>Phil. Trans. r. Soc.</i>	Philosophical Transactions of the royal Society. Londres.
<i>Physiol. Abst.</i>	Physiological Abstracts. Londres.
<i>Physiol. Rev.</i>	Physiological Reviews. Baltimore (Md).
<i>Physiol. Zool.</i>	Physiological Zoology. Chicago (Ill.).
<i>Polic.</i>	Policlinico (II). Rome.
<i>Polska Gaz. Lek.</i>	Polska Gazeta Lekarska. Lwów.
<i>Presse méd.</i>	Presse médicale (La). Paris.
<i>Proc. am. Ass. Anat.</i>	Proceedings of the american Association of Anatomists, in Am. J. Anat.
<i>Proc. am. physiol. Soc.</i>	Proceedings of american physiological Society, in Am. J. Physiol.
<i>Proc. biol. Chem.</i>	Proceedings of american Society of biological Chemists, in J. biol. Chem.
<i>Proc. physiol. Soc.</i>	Proceedings of the physiological Society, in J. Physiol.
<i>Proc. roy. Soc.</i>	Proceedings of the royal Society. Londres.
<i>Proc. roy. Soc. Edinburgh</i>	Proceedings of the royal Society of Edinburgh. Edinbourg.
<i>Proc. roy. Soc. med.</i>	Proceedings of the royal Society of Medicine. Londres.

<i>Proc. Sex. Res.</i>	Proceedings of the second international Congress for Sex research. Londres. Oliver and Boyd. 1932.
<i>Proc. Soc. Biol.</i>	Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine. Utica (N.-Y.).
<i>Proc. zool. Soc.</i>	Proceedings of the zoological Society of London. Londres.
<i>Progrès méd.</i>	Progrès médical (Le). Paris.

Q

<i>Quad. Psych.</i>	Quaderni di Psichiatria. Gênes.
<i>Q. J. Physiol.</i>	Quarterly Journal of experimental Physiology. Londres.
<i>Q. J. micr.</i>	Quarterly Journal of microscopical Science. Londres.
<i>Q. J. Pharm.</i>	Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology. Londres.
<i>Q. R. Biol.</i>	Quarterly Review of Biology. Baltimore (Pa.).

R

<i>Rass. Clin.</i>	Rassegna di Clinica, Terapia e Scienze affini. Turin.
<i>Rass. Ost.</i>	Rassegna d'Ostetricia e Ginecologia (La). Naples.
<i>Ref. med.</i>	Reforma medica (La). Lima (Pérou).
<i>Res. Bull.</i>	Research Bulletin of the Missouri agricultural experimental Station.
<i>Rev. arg. Biol.</i>	Revista de la Sociedad argentina de Biología y su filial la Sociedad de Biología del litoral. Buenos-Aires.
<i>Rev. arg. Endocr</i>	Revista sud-americana de Endocrinología, Immunología y Quimioterapia. Buenos-Aires.
<i>Rev. Biol.</i>	Revue pratique de Biologie appliquée. Paris.
<i>Rev. fr. Endocr.</i>	Revue française d'Endocrinologie. Paris.
<i>Rev. Gyn. Chir.</i>	Revue de Gynécologie et de Chirurgie abdominale. Paris.
<i>Rev. Gyn. Obst.</i>	Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique. Paris.
<i>Rev. Méd.</i>	Revue de Médecine. Paris.
<i>Rev. méd. Est</i>	Revue médicale de l'Est et Bulletin de la Société médicale de Nancy. Paris.
<i>Rev. méd. fr.</i>	Revue médicale française. Paris.
<i>Rev. Tub.</i>	Revue de la Tuberculose. Paris
<i>Ric. Morf.</i>	Ricerche di Morfologia. Turin.
<i>Riv. clin med.</i>	Rivista di clinica medica. Florence.
<i>Riv. Gin.</i>	Rivista italiana di Ginecologia. Bologne.
<i>Riv. Pat.</i>	Rivista di Patologia sperimentale. Turin.
<i>Riv. Fren.</i>	Rivista sperimentale di Freniatria e di Medicina legale in relazione con l'Antropologia e le Scienze jurídicas e sociali. Reggio (Italie).
<i>Romania</i>	Romania. Paris.
<i>Rona's Jahr.</i>	Rona's Jahresbericht für Physiologie und experimentelle Pharmakologie. Berlin.
<i>Roz. Chir.</i>	Rozhledy v. Chirurgii a. Gynaekologii. Prague.

S

<i>Schw. A. Tierh.</i>	Schweizerisches Archiv für Tierheilkunde. Zurich.
<i>Schw. med. Woch</i>	Schweizerische medizinische Wochenschrift. Bâle.
<i>Science</i>	Science. New-York.
<i>Skand. A. Physiol.</i>	Skandinavisches Archiv für Physiologie. Berlin.
<i>Soc. Péd.</i>	Bulletins de la Société de Pédiatrie de Paris. Paris.
<i>Strahl.</i>	Strahlentherapie. Berlin.
<i>Strasbourg méd.</i>	Strasbourg médical. Strasbourg.
<i>Surg. Gyn.</i>	Surgery, Gynecology and Obstetrics with international Abstract of Surgery. Chicago.

T

<i>T. Méd.</i>	Thèse de Médecine.
<i>T. Pharm.</i>	Thèse de Pharmacie.
<i>T. Sc. nat.</i>	Thèse de Sciences naturelles.
<i>T. Vét.</i>	Thèse Vétérinaire.
<i>Ther. Geg.</i>	Therapie der Gegenwart (Die). Berlin.
<i>Tier. Rundsch.</i>	Tierärztliche Rundschau. Potsdam.
<i>Trans. am. Gyn. Soc.</i>	Transactions of the american gynecological Society. Saint-Louis (Mo.).
<i>Trans. am. micr. Soc.</i>	Transactions of the american microscopical Society. Buffalo (N.-Y.).
<i>Trans. jap. path.</i>	Transactions of the japanese pathological Society. Tokio (Nip.).
<i>Trans. roy. Soc. Edinburgh</i>	Transactions of the royal Society of Edinburgh. Londres.

U

<i>Ugesk. Laeg.</i>	Ugeskrift for Laeger. Copenhagen.
<i>Union Canada</i>	Union médicale du Canada (L'). Montréal.

V

<i>Verh. anat. Gesell.</i>	Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft. Iéna.
<i>Verh. gyn. Gesell.</i>	Verhandlungen der deutschen gynäkologische Gesellschaft. Francfort sur le Mein.
<i>Verh. pharmak. Gssell.</i>	Verhandlungen der deutschen pharmakologischen Gesellschaft. Francfort sur le Mein.
<i>Verh. zool. Gesell.</i>	Verhandlungen der deutschen zoologische Gesellschaft. Leipzig.

<i>Vet. J.</i>	Veterinary Journal (The). Londres.
<i>Virchow's A.</i>	Virchows' Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. Berlin.
<i>Virginia med.</i>	Virginia medical monthly. Richmond (Va.).

W

<i>War. Czas. Lek.</i>	Warszawskie Czasopismo Lekarskie. Varsovie.
<i>Week. med. Soc.</i>	Weekly Bulletin Saint-Louis Medical Society. Saint-Louis (Mo.).
<i>Wien. A. Med.</i>	Wiener Archiv für innere Medizin. Vienne.
<i>Wien. klin. Woch.</i>	Wiener klinische Wochenschrift. Vienne.
<i>Wien. med. Woch.</i>	Wiener medizinische Wochenschrift. Vienne.

Z

<i>Z. ärtzl. Fortb.</i>	Zeitschrift für äertztliche Fortbildung. Iéna.
<i>Z. Anat. Entw.</i>	Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Abteilung I der Zeitschrift für die gesamte Anatomie. Berlin.
<i>Z. ang. Chem.</i>	Zeitschrift für die angewandte Chemie. Berlin.
<i>Z. Augenheilk.</i>	Zeitschrift für Augenheilkunde. Berlin.
<i>Z. exp. Med.</i>	Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medezin. Berlin. Zugleich Fortsetzung der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. Berlin.
<i>Z. exp. Path. Ther</i>	(V. <i>Z. exp. Med.</i>)
<i>Z. Geb.</i>	Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie. Stuttgart, Berlin.
<i>Z. ges. Anat.</i>	Zeitschrift für die gesamte Anatomie. Berlin.
<i>Z. ges. Neur.</i>	Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. Berlin.
<i>Z. Kind.</i>	Zeitschrift für Kinderheilkunde. Berlin.
<i>Z. klin. Med.</i>	Zeitschrift für klinische Medizin. Berlin.
<i>Z. Krebsf.</i>	Zeitschrift für Krebsforschung. Berlin.
<i>Z. Kryst.</i>	Zeitschrift für Krystallographie und Mineralogie. Leipzig.
<i>Z. mikr.-anat.</i>	Zeitschrift für mikroskopisch-anatomische Forschung. Abteilung II der Jahrbuch für Morphologie und mikroskopische Anatomie. Leipzig.
<i>Z. Pflanz.</i>	Zeitschrift für Pflanzenernährung und Düngung. Leipzig.
<i>Z. physiol. Chem.</i>	Hoppe - Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie. Berlin.
<i>Z. verg. Physiol.</i>	Zeitschrift für vergleichende Physiologie. Abteilung C der Zeitschrift für wissenschaftliche Biologie. Berlin.
<i>Z. Vitam.</i>	Zeitschrift für Vitaminforschung. Zugleich Zentralblatt für Vitaminologie und verwandte Ernährungsprobleme. Berne.

<i>Z. Zell.</i>	Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie. Abteilung B der Zeitschrift für wissenschaftliche Biologie. Berlin.
<i>Z. Zool.</i>	Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie. Leipzig.
<i>Zent. Chir.</i>	Zentralblatt für Chirurgie. Leipzig.
<i>Zent. inn. Med</i>	Zentralblatt für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete. Berlin.
<i>Zent. Gyn.</i>	Zentralblatt für Gynäkologie. Leipzig.
<i>Zent. Physiol.</i>	Zentralblatt für Physiologie. Leipzig et Vienne.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

A

1. ABEL (P.). — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Insulins auf die Ovarientätigkeit. *A. Gyn.*, 1931, 147, 444-457.
2. ABELIN (I.). — Diätetische Erfahrungen bei der experimentellen Hyperthyreose. *Schw. med. Woch.*, 1932, 13, 441-443.
3. ABELIN (I.) und WIEDMER (E.). — Schilddrüse und Ovarium. *A. exper. Path.*, 1932, 166, 584-591.
4. ABERLE (S., B., D.). — Continual cornified vaginal cells as an index of avitaminosis in rats. *J. Nutr.*, 1933, 6, 1-10.
5. ABERLE (S., B., D.). — Mucification of the vaginal epithelium of immature mice following injections of follicular fluid. *Science*, 1933, 2, 17-18.
6. ABERLE (S., B., D.). — Proliferation of nipple of the rat and guinea-pig during the oestrous cycle. *Proc. Soc. Biol.*, 1934-35, 32, 245-246.
7. ABERLE (S., B., D.). — Size of mammary glands on normal Rhesus monkeys and those injected with theelin, corpus luteum and anterior pituitary extract. *Proc. Soc. Biol.*, 1934-35, 32, 247-248.
8. ADAM (N., K.), DANIELLI (J., F.), DODDS (E., C.), MARRIAN (G., F.), PARKES (A., S.) and ROSENHEIM (O.). — Nomenclature of the oestrin group. *Nature*, 1933, 132, 205-206.
9. ADAM (N., K.), DANIELLI (J., F.), HASLEWOOD (G., A., D.) and MARRIAN (G., F.). — Surface films of oestrin derivatives. *Bioch. J.*, 1932, 26, 1233-1241.
10. ADAM (N., K.), DANIELLI (J., F.), HASLEWOOD (G., A., D.) and MARRIAN (G., F.). — Monomolecular films of oestrin derivatives. *Chem. Ind.*, 1932, 51, 259-260.
11. ADDISON (W., H., F.). — The cell changes in the hypophysis of the albino rat after castration. *J. comp. Neur.*, 1917, 28, 441-462.
12. ADLER (K.). — Die Veränderungen des Scheidenepithels während des Menstruationszyklus und der Gestationsperiode. *A. Gyn.*, 1928, 134, 504-518.
13. ADLER (L.). — Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. *A. Gyn.*, 1912, 95, 349-424.
14. AGUIRE (E., E.). — Hormona follicolare en los antenacidos. *Ref. Med.*, 1933, 19, 333.
15. AITKEN (W., A.). — Observations on the oestrous cycle and reproductive phenomena of the mare. A preliminary report. *J. am. vet. med. Ass.*, 1927, 70, 481-491.
16. ALBRECHT (H.). — Zur Frage der periodischen Unfruchtbarkeit des Weibes. *Münch. med. Woch.*, 1933, 80, 1682-1686.
17. ALLAN (H., F.), DICKENS (E., C.) and DODDS (E., C.). — Observations on the standardisation of the water-soluble, oestrus-producing hormone. *J. Physiol.*, 1930, 68, 348-362.
18. ALLAN (H., F.), DICKENS (E., C.), DODDS (E., C.) and HEWITT (E., O.). — A study of the oestrus-producing hormone ; its preparation and standardisation in a water-soluble form. *Bioch. J.*, 1928, 22, 1526-1543.

19. ALLAN (H., F.) and DODDS (E., C.). — Hormones in the urine following oophorectomy during pregnancy. *Bioch. J.*, 1935, 29, 285-287.
20. ALLAN (H., F.) and WILES (H.). — D'après MARSHALL [1588].
21. ALLANSON (M.). — The effect of oestrin on the testis of the adult mouse. *J. exper. Biol.*, 1931, 8, 389-392.
22. ALLEN (E.). — The oestrous cycle in the mouse. *Am. J. Anat.*, 1922, 30, 297-371.
23. ALLEN (E.). — Racial and familial cyclic inheritance and other evidence from the mouse concerning the cause of the oestrous phenomena. *Am. J. Anat.*, 1923-24, 32, 293-304.
24. ALLEN (E.). — The time of ovulation in the menstrual cycle of the monkey (*Macacus Rhesus*). *Proc. Soc. Biol.*, 1926, 23, 381-383.
25. ALLEN (E.). — The ovarian follicular hormone : a study of variation in pig, cow and human ovaries. *Proc. Soc. Biol.*, 1926, 23, 383-387.
26. ALLEN (E.). — The menstrual cycle in the monkey ; effect of double ovariectomy and injury to large follicles. *Proc. Soc. Biol.*, 1926, 23, 434-436.
27. ALLEN (E.). — The menstrual cycle of the monkey, *Macacus Rhesus*. Observations on normal animals, the effects of removal of the ovaries and the effects of injections of ovarian and placental extracts into the spayed animals. *Carnegie Inst., Contribution to Embryology*, n° 98, 1927, 19, 1-44.
28. ALLEN (E.). — Hormone content of the placenta and chorionic membranes. *Proc. Soc. Biol.*, 1927, 24, 608-611.
29. ALLEN (E.). — Further experiments with an ovarian hormone in the ovariectomized adult monkey, *Macacus Rhesus*, especially the degenerative phase of the experimental menstrual cycle. *Am. J. Anat.*, 1928, 42, 467-487.
30. ALLEN (E.). — Effects of ovariectomy upon menstruation in monkeys. *Am. J. Physiol.*, 1928, 85, 471-475.
31. ALLEN (E.). — Reactions of immature monkeys to injections of ovarian hormone. *Journal of Morphology*, 1928, 46, 479, in *Endocr.*, 1930, 14, 45.
32. ALLEN (E.). — Endocrine activity of the ovary. *J. am. med. Ass.*, 1931, 97, 1189-1192.
33. ALLEN (E.). — Concerning the time and incidence of ovulation in the menstrual cycle. *Anat. Rec.*, 1932, 52, supp. 2.
34. ALLEN (E.). — Sex and internal secretions. Londres, Baillière, Tindall and Cox, 1932.
35. ALLEN (E.). — Hormon control of changes in endometrium during menstrual cycle. *Journal of Missouri State medical Association*, 1932, 29, 502-504, in *J. am. med. Ass.*, 1933, 100, 294.
36. ALLEN (E.) and BAKER (D., D.). — Exceptional menstrual periods induced in ovariectomized monkeys by oestrus-producing ovarian hormone. *Anat. Rec.*, 1930, 45, 252.
37. ALLEN (E.) and BAKER (D., D.). — Menstrual periods induced in ovariectomized monkeys by oestrus-producing ovarian hormone. *Am. J. Obst.*, 1930, 20, 85-87.
38. ALLEN (E.) and BAUER (C., P.). — Autotransplantation of endometrium in eye of rabbits. *Surg., Gyn.*, 1928, 47, 329-333.
39. ALLEN (E.), BYRON (F., F.), ROBERTSON (L., L.), COLGATE (C., E.), JOHNSTON (C., G.), DOISY (E., A.), KOUNTZ (W., B.) and GIBSON (H., V.). — The hormone of the ovarian follicle ; its localization and action in test animals, and additional points bearing upon the internal secretion of the ovary. *Am. J. Anat.*, 1924, 34, 133-168.
40. ALLEN (E.) and CLAUSEN (E., L.). — Exposure of oestrus-producing ovarian hormone to light rays. *Anat. Rec.*, 1930, 45, 251.

41. ALLEN (E.) and DIDDLE (A., W.). — Ovarian follicular hormone effects on the ovaries. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 83-87.
42. ALLEN (E.), DIDDLE (A., W.) and ELDER (J., H.). — Theelin content of pregnancy urine and placenta of the chimpanzee. *Am. J. Physiol.*, 1935, 110, 593-596.
43. ALLEN (E.), DIDDLE (A., W.), STRONG (L., C.), BURFORD (T., H.) and GARDNER (W., U.). — The oestrous cyclus of mice during growth of spontaneous mammary tumors and the effects of ovarian follicular and anterior pituitary hormone. *Am. J. Canc.*, 1935, 25, 291-300.
44. ALLEN (E.) and DOISY (E., A.). — An ovarian hormone. Preliminary report on its localization extraction, partial purification and action on test animals. *J. am. med. Ass.*, 1923, 81, 819-821.
45. ALLEN (E.) and DOISY (E., A.). — The hormone of the ovarian follicle; its action in test animals. *Proceed. am. physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1924, 68, 138.
46. ALLEN (E.) and DOISY (E., A.). — The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicular hormone. *Am. J. Physiol.*, 1924, 69, 577-588.
47. ALLEN (E.) and DOISY (E., A.). — Continuation of secretion of the ovarian follicular hormone by the human corpus luteum. *Proc. Soc. Biol.*, 1925, 22, 303-305.
48. ALLEN (E.) and DOISY (E., A.). — Ovarian and placental hormones. *Physiol. Rev.*, 1927, 7, 600-650.
49. ALLEN (E.), DOISY (E., A.), FRANCIS (B., F.), GIBSON (H., V.), ROBERTSON (L., L.), COLGATE (C., E.), KOUNTZ (W., B.) and JOHNSTON (C., G.). — The hormone of the ovarian follicle; its action in test animals. *Proc. am. physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1924, 68, 138.
50. ALLEN (E.) and ELLIS (M.). — The effect of ultraviolet rays on the hormones of the ovarian follicle and placenta. *J. am. med. Ass.*, 1925, 85, 94-95.
51. ALLEN (E.), FRANCIS (B., F.) and CRAIG (O., W.). — The effect of injections of the ovarian follicular hormone and active extracts of human placenta upon pregnant and lactating rats, their embryos and young. *Anat. Rec.*, 1925, 29, 379.
52. ALLEN (E.), FRANCIS (B., F.), ROBERTSON (L., L.), COLGATE (C., E.), JOHNSTON (C., G.), DOISY (E., A.), KOUNTZ (W., B.) and GIBSON (H., V.). — The hormone of the ovarian follicle; its localization and action in test animals and additional points bearing upon the internal secretion of the ovary. *Am. J. Anat.*, 1924-25, 34, 133-181.
53. ALLEN (E.), GARDNER (W., U.) and DIDDLE (A., W.). — Experiments with theelin and galactin on growth and function of the mammary glands on the monkey. *Endocr.*, 1935, 19, 305-313.
54. ALLEN (E.), MADDUX (W., P.) and KENNEDY (J., W.). — Ovarian and pituitary hormones from the pregnant monkey. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 28, 403-404.
55. ALLEN (E.), PRATT (J., P.) and DOISY (E., A.). — The ovarian follicular hormone. Its distribution in human genital tissues. *J. am. med. Ass.*, 1925, 85, 399-405.
56. ALLEN (E.), PRATT (J., P.), NEWELL (Q., U.) and BLAND (L., J.). — Recovery of human ova from the uterine tubes. *J. am. med. Ass.*, 1928, 91, 1018-1020.
57. ALLEN (E.), PRATT (J., P.), NEWELL (Q., U.) and BLAND (L., J.). — Hormone content of human ovarian tissues. *Am. J. Physiol.*, 1930, 92, 127-143.
58. ALLEN (E.), PRATT (J., P.), NEWELL (Q., U.) and BLAND (L., J.). — Human ova from large follicles; including a search for maturation divisions and observations on atresia. *Am. J. Anat.*, 1930, 46, 1-53. Voir aussi *Carnegie Inst., Contribution to Embryology*, n° 127.
59. ALLEN (E.) and ROBERTSON (D., C.). — Sexual coloring in monkeys. *Anat. Rec.*, 1930, 45, 252.

60. ALLEN (E.), WHITSETT (J., W.), HARDY (J., W.) and KNEIBERT (F., L.). — The follicular hormone of the hen ovary. *Proc. Soc. Biol.*, 1924, 21, 500-503.
61. ALLEN (W., M.). — Physiology of the corpus luteum. VI. The production of progestational proliferation of the endometrium of the immature rabbit by progesterin (an extract of the corpus luteum) after preliminary treatment with oestrin. *Am. J. Physiol.*, 1930, 92, 612-618.
62. ALLEN (W., M.). — I. Cyclical alterations of the endometrium of the rat during the normal cycle, pseudo-pregnancy and pregnancy. II. Production of decidualomata during pregnancy. *Anat. Rec.*, 1930, 48, 65-91.
63. ALLEN (W., M.). — VIII. Interrelationship of oestrin and the corpus luteum as determined by their effects in the adult rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 650-664.
64. ALLEN (W., M.) and MEYER (R., K.). — The quantitative separation of progesterin from oestrin in extracts of the corpus luteum. *Am. J. Physiol.*, 1933, 106, 55-63.
65. ALLEN (W., M.) and MEYER (R., K.). — Physiology of the corpus luteum. IX. The inhibition of oestrin by progesterin containing extracts of the corpus luteum. *Anat. Rec.*, 1935, 61, 427-439.
66. AMATI (G.). — Placenta und Ovarialhormone. *Zent. Gyn.*, 1928, 51, 2639-2645.
67. AMILIBIA (E. DE) y BOTELLA-LLUSIA (J.). — Hormones ovaricas y cetonemia. *Med. ibera*, 1935, 29, 785-786.
68. AMILIBIA (E. DE), MENDIZABAL (M., M.) und BOTELLA-LLUSIA (J.). — Ovarialhormone und Kohlehydratstoffwechsel. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 900-901.
69. AMILIBIA (E. DE), MENDIZABAL (M., M.) und BOTELLA-LLUSIA (J.). — Ovarialhormone und Kohlehydratstoffwechsel. I. Mitt. Ovarialhormone und Blutzuckerspiegel. *A. Gyn.*, 1935, 159, 453-460.
70. AMOUR (F., E. D'). — A histological study of the action of oestrin in terminating pregnancy. *Am. J. Physiol.*, 1934, 109, 26-27.
71. AMOUR (F., E. D') and AMOUR (M., C. D'). — Studies on the action of oestrin in pregnancy. *Am. J. Physiol.*, 1933, 105, 26-27.
72. AMOUR (F., E. D'), AMOUR (M., C. D') and GUSTAVSON (R., G.). — The oestrin content of sow ovaries. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1933, 49, 141-145.
73. AMOUR (F., E. D'), AMOUR (M., C. D.) and GUSTAVSON (R., G.). — Effects of oestrin and other hormones upon pregnancy. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1933, 49, 146-161.
74. AMOUR (F., E. D'), DUMONT (C.) and GUSTAVSON (R., G.). — No antihormones against oestrin. *Proc. Soc. Biol.*, 1934-35, 32, 192-194.
75. AMOUR (F., E. D') and GUSTAVSON (R., G.). — A critical study of the assay of female sex hormone preparations. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1930, 40, 473-484.
76. AMOUR (F., E. D') and GUSTAVSON (R., G.). — The preparation and assay of crystalline female sex hormone. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1930, 40, 485-488.
77. AMOUR (F., E. D') and GUSTAVSON (R., G.). — A histological study of the action of oestrin in terminating pregnancy. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1934, 51, 353-359.
78. AMOUR (M., C. D'). — An attempt to duplicate certain hormone responses by means of drugs. *Endocr.*, 1934, 18, 235-236.
79. ANDERSEN (D., H.). — The effect of ovarian hormone on the pituitary and adrenal glands of spayed female rats. *J. Physiol.*, 1934, 83, 15-25.
80. ANDERSEN (D., H.). — Studies on the physiology of reproduction. I. The effect of thymectomy and of season on the age and weight at puberty in the female rat. *J. Physiol.*, 1932, 74, 49-64.
81. ANDERSEN (D., H.) and KENNEDY (H., S.). — Studies on the physiology of

reproduction. IV. Changes in the adrenal gland of the female rat associated with the oestrous cycle. *J. Physiol.*, 1932, 76, 247-259.

82. ANDERSEN (D., H.) and KENNEDY (H., S.). — The effect of gonadectomy on the adrenal thyroid and pituitary glands. *J. Physiol.*, 1933, 79, 1-30.

83. ANDERSON (J.). — The excretion of oestrin in the urine of the pregnant cow. *Vet. J.*, 1934, 90, 295-298.

84. ANDRES (J.). — Die Bedeutung der Keimdrüsen für die Tiermedizin. *Schw. A. Tierh.*, 1935, 77, 293-306.

85. ANGELVITZ (R.) and STERLING (E., F.). — Compatibility of oestrin and progesterin. *Anat. Rec.*, 1930, 45, 253-254.

86. ANSELMINO (K., J.). — Ueber den Nachweis einer Stoffwechselwirksamen Substanz aus dem Ovar. XXIII. Tagung d. deutsche Ges. Gyn., Berlin, 1933, in *Zent. Gyn.*, 1934, 58, 262-263.

87. ANSELMINO (K., J.), HEROLD (L.) und HOFFMANN (Fr.). — Studien zur Physiologie der Milchbildung. II. Mitt. Experimentelle Aufbau der Brustdrüse und Erzeugung von Laktation bei männlicher Tieren. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 963-968.

88. ANSPACH (B., M.) and HOFFMANN (J.). — Endometrial findings in functional menstrual disorders. *Am. J. Obst.*, 1934, 28, 473-481.

89. ANTONEZZI (L.) e GERIOLA (F.). — Studi sui « tests » ormonici. Nota III. Comportamento della folliculininina mensile nelle amenorree. *Endocr. Pat.*, 1935, 10, 92-103, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 29, 108.

90. ANTONEZZI (L.) e GERIOLA (F.). — Studi sui « tests » ormonici. Nota VII. Comportamento della folliculininuria nelle irregolarità mestruali. *Endocr. Pat.*, 1935, 10, 433-441, in *Ber. ges. Physiol.*, 1936, 91, 409.

91. ARAI (H.). — On the cause of hypertrophy of the surviving ovary after semi-spaying (Albino Rat). *Am. J. Anat.*, 1920, 28, 59-79.

92. ARCIERI (M.). — Dimostrazione dell'ormone sessuale nel sangue circolante della donna. *Rass. Ost.*, 1929, 38, 575.

93. ARCIERI (M. D'ALESSANDRIA). — Sterilità femminile ed ormone follicolare. *Rass. Clin.*, 1933, 32, 73-82, in *Gyn. Obst.*, 1935, 32, 367.

94. ARON (M.). — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice des glandes endocrines génitales. *A. Anat. Hist.*, 1932, 15, 237-423.

95. ARON (M.). — Injection d'extrait préhypophysaire au fœtus de cobaye in utero. Action sur les glandes génitales. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 1069.

96. ARON (M.) et BENOIT (J.). — Influence de la castration sur le taux d'hormone préhypophysaire excito-sécrétoire de la thyroïde présent dans le milieu intérieur chez le Cobaye. *C. R. Biol.*, 1931, 108, 784.

97. ARON (M.) et BENOIT (J.). — Action antagoniste de la thyro-stimuline préhypophysaire et de la folliculine ovarienne sur le fonctionnement thyroïdien. *C. R. Biol.*, 1932, 109, 923.

98. ARTOM (C.), CIOGLIA (L.) e TORE (D.). — Ormone follicolare e colesterolemia. Ricerche ulteriori. *Boll. Biol. sper.*, 1934, 9, 1247-1249.

99. ARVAY (A. von). — Die Wirkung von Sexualhormonen (Ovarial- und Hypophysenvorderlappenhormonen) auf den Gaswechsel. *Bioch. Z.*, 1931, 237, 199-213.

100. ARVAY (A. von). — Die Bedeutung des Hypophysenvorderlappen und des Follikelhormons während der Schwangerschaft und für den Geburtsbeginn. *Endokr.*, 1934, 14, 383-394.

101. ARVAY (S.). — Die Bedeutung des gonadotropen und des Follikelhormons während der Schwangerschaft und in der Einleitung der Geburt. *Orv. het.*, 1935, 585-588, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 30, 329.

102. ASCHHEIM (S.). — Weitere Untersuchungen über Hormon und Schwangerschaft. Das Vorkommen des Hormon im Harn der Schwangeren. *A. Gyn.*, 1927, 132, 179-183.

- 103.** ASCHHEIM (S.). — Ueber die Funktion des Ovariums. *Z. Geb.*, 1926-27, 90, 387-392.
- 104.** ASCHHEIM (S.). — Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 1454.
- 105.** ASCHHEIM (S.). — Ueber das Vorkommen östrogenen Wirkstoffe in Bitumen. *Z. Geb.*, 1933, 104, 527-528 ; Id. *Fort Med.*, 1933, 51, 497-498.
- 106.** ASCHHEIM (S.) und GESENIUS (H.). — Ueber Stoffwechselwirkungen von Sexualhormonen auf ihr Erfolgsorgan. *A. Gyn.*, 1933, 193, 435-446.
- 107.** ASCHHEIM (S.) und HOHLWEG (W.). — Ueber das Vorkommen östrogenen Wirkstoffe im Bitumen. *Dtsch. med. Woch.*, 1933, 59, 12-14.
- 108.** ASCHHEIM (S.) und ZONDEK (B.). — Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. *Klin. Woch.*, 1927, 6, 1322.
- 109.** ASCHHEIM (S.) und ZONDEK (B.). — Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn (durch Hormon Nachweis). *Klin. Woch.*, 1928, 7, 8-9.
- 110.** ASCHNER (B.). — Ueber brunstartige Erscheinungen (Hyperämie und Hämorrhagie am weiblicher Genitale) nach Subkutane Injektion von Ovarial oder Plazenta-extrakte. *A. Gyn.*, 1913, 99, 534-540.
- 111.** ASDELL (S., A.). — Some effects of unilateral ovariectomy in rabbits. *Brit. J. exp. Biol.*, 1924, 1, 473-486.
- 112.** ASDELL (S., A.) and HAMMOND (J.). — The effect of prolonging the life of the corpus luteum in the rabbit by hysterectomy. *Am. J. Physiol.*, 1933, 103, 600-605.
- 113.** ASDELL (S., A.) and MARSHALL (F., H., A.). — On the effect of the ovarian hormone in producing pro-oestrous development in the dog and the rabbit. *Proc. roy. Soc.*, 1927 (B), 101, 185-192.
- 114.** ASDELL (S., A.) and SEIDENSTEIN (H., R.). — Theelin and progestin injection on uterus and mammary glands of ovariectomized and hypophysectomized rabbits. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 931-933.
- 115.** ASSAILLY (A.). — Action de quelques extraits endocriniens sur le développement d'un sarcome chez les Rats mâles. *T. Méd.*, Paris, 1934.
- 116.** ASTRUC (J.). — L'art d'accoucher réduit à ses principes. Où l'on expose les pratiques les plus sûres et les plus usitées dans différentes espèces d'accouchements. Paris, Pierre Cavelier, 1771; cf. liv. V, p. 277.
- 117.** AUB (J., C.) and TAYLOR (M.). — The effect of body tissues other than the thyroid upon the basal metabolic rate. *Endocr.*, 1922, 6, 255-269.
- 118.** AYMAN (D.). — The treatment of arteriolar hypertension with crystalline ovarian hormone (Theelin). *Am. J. med. Sc.*, 1934, 87, 806-810.

B

- 119.** BABES (A., A.). — Zur Aetiologie des uterinen Schleimhauthyperplasie. *A. Gyn.*, 1924, 122, 448-468.
- 120.** BABES (A., A.). — Ueber die ovarielle Uterusschleimhauthyperplasie. *Zent. Gyn.*, 1926, 50, 2639-2642.
- 121.** BABLICK (CHR.). — Der Einfluss von männlichen und weiblichen Sexualhormonpräparaten auf die Gerinnungsbereitschaft des Blutes. *Münch. med. Woch.*, 1935, 82, 1679.
- 122.** BACHNER (F.). — Ueber typische Veränderungen der weiblichen Rattenhypophyse durch Ovarialhormon. *Z. Geb.*, 1933, 106, 87-92.
- 123.** BACQ (Z.). — Contribution à l'étude de l'influence des glandes sexuelles sur le métabolisme. *Ann. Physiol.*, 1929, 5, 659-709.

124. BACQ (Z.) et BROUHA (L.). — Comparaison entre l'importance physiologique de l'innervation sympathique des organes génitaux chez le mâle et chez la femelle. *Bull. Soc. Sex.*, 1932, 1, 95-99.
125. BACQ (Z.) et BROUHA (L.). — Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome. Le comportement des organes génitaux après énérvation sympathique. *A. i. Physiol.*, 1932, 35, 250-285.
126. BACQ (Z.), BROUHA (L.) et HINGLAIS (H.). — Sur la sensibilité du tractus génital femelle aux hormones sexuelles après énérvation sympathique. *Gyn. Obst.*, 1932, 26, 97-101.
127. BADIJKES (S.) et KLIMENKOVA (L.). — Influence des préparations hormonales ovariennes sur la motilité de l'intestin grêle du chat en survie. *Meditzinskiy-biologicheskiy jurnal*, 1928, 4, 114-117, in *Ber. ges. Physiol.*, 1929, 49, 404.
128. BAILEY (H.). — Experimental studies following oophorectomy. *Am. J. Obst.*, 1921, 2, 77-83.
129. BALTACEANO (G.), VASILIU (C.) et PARASCHIV (M., H.). — L'action de la folliculine sur la sécrétion biliaire. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 141.
130. BANIECKI (H.). — Schwangerschafthypophyse und Ovariohormon. *A. Gyn.*, 1928, 134, 693-702.
131. BANTI (L.). — Sobre la valoracion de la hormona ovarica (folliculina). *Rev. arg. Endocr.*, 1929, 12, 767, in *Endocr.*, 1930, 14, 185.
132. BANTI (L.). — Exaltacion de la actividad de la hormona ovarica (folliculina) por adición de adrenalina a sus soluciones acuosas. *Rev. arg. endocr.*, 1932, 15, 7740.
133. BARNES (B., O.), REGAN (J., F.) and NELSON (W., O.). — Improvement in experimental diabetes following the administration of amniotin. *J. am. med. Ass.*, 1933, 101, 926-927.
134. BARRIE (M., M., O.), PATTERSON (J., B., E.) and UNDERHILL (S., W., F.). — The oestrogenic activity of the urine of cow during pregnancy. *Q. J. Pharm.*, 1935, 8, 424-428.
135. BARRY (G.) and COOK (J., W.). — A comparison of the action of some polycyclic aromatic hydrocarbons in producing tumors of connective tissue. *Am. J. Canc.*, 1934, 20, 58-69.
136. BARTELMIZ (G., W.). — The human uterine mucous membrane during menstruation. *Am. J. Obst.*, 1931, 21, 623-643.
137. BARTELMIZ (G., W.). — Histological studies of the menstruating mucous membrane of the human uterus. *Carnegie Inst., Contribution to Embryology*, n° 142, 1933, 24, 141-186.
138. BATTIGNANI. — La cura dell'emofilia coll' ormone ovarico. *Riv. clin. med.*, 1933, 34, 236-250.
139. BAUER (E., E.). — Ueber weibliche Sexualhormone bei einzelligen Tieren. *A. exper. Path.*, 1932, 163, 602-610.
140. BAUER (J.) und FEIL (L.). — Der Einfluss von Keimdrüsen und Nebennierenrindenhormon auf die Serumlipase. *Z. klin. Med.*, 1935, 128, 90-94.
141. BAUER (K.). — Behandlung der juvenilen Akne mit Ovariumhormon. *Med. Klin.*, 1931, 27, 1144.
142. BAUM (O., S.) and PINCUS (G.). — On the interaction of oestrin and the ovary stimulating principles of extracts of the urine of pregnancy. *Am. J. Physiol.*, 1932, 102, 241-248.
143. BAUMANN (E.) und SZÜSZ (F.). — Unsere Erfahrungen über das künstliche Wachstum des Legeröhre weiblicher Bitterlinge. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 1104-1105.
144. BAYER (H.). — Vorlesungen über allgemeine Geburtshilfe. I Bd. H. I. Entwicklungsgeschichte des weiblichen Genitalapparatus. Strasbourg, Schlesier und Schweickhardt, 1903.

145. BEAU (A.). — Existe-t-il une action de l'utérus sur la fonction ovarienne ? *Rev. méd. Est*, 1934, 112, 37-57.
146. BECCLE (H., C.). — On the action of certain drugs on schizophrenia. *J. ment. Sc.*, 1935, 81, 46-60.
147. BECKER (J.). — A tehén petefészekcystainak hormontaitalma. (Teneur hormonale des kystes ovariens de la Vache). *Allatovosi Közlöny*, 1932, 10-12, 3-12, in *Berl. tier. Woch.*, 1933, 49, 264.
148. BECKER (T., J.), MELLISH (C., N.), AMOUR (F., E. D') and GUSTAVSON (R., G.). — A comparison of the rat and mouse units in the assay of the female sex hormone. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1931, 43, 693-695.
149. BÉCLÈRE (CL.). — Les métrorragies mono-symptomatiques chez la femme jeune. *Bull. Obst. Gyn.*, 1934, 23, 688-694.
150. BÉCLÈRE (CL.). — Pathogénie et traitement des hémorragies dites de la ménopause. *Presse méd.*, 1934, 42, 1485-1487.
151. BEEK (M. VAN DER). — Behandeling van depressieve psychoses bij vrouwen met ovariumhormonen. *Nederl. Genees.*, 1933, 77, 3249-3258.
152. BELTRAMETTI (I.). — Die Sexualfunktionen in ihre Beziehungen zum Wasserhaushalt insbesondere zum Diabetes insipidus. *Endokr.*, 1935, 16, 241-256.
153. BENAZZI (M.). — Documenti per la istofisiologia delle interrelazioni ovarico tiroidee. *Monit. Zool.*, 1933, 43, 222-228.
154. BENAZZI (M.). — L'ormone follicolare inibisce la funzionalita tiroidea. *Boll. Biol. sper.*, 1933, 8, 790-794.
155. BENAZZI (M.). — Contributo all'istologia sperimentale della ghiandola tiroide. Pt. I. Le interrelazioni ovarico-tiroidee. *Ric. Morf.*, 1935, 14, 129-148, in *Ber. wiss. Biol.*, 1935, 34, 291.
156. BENNETT (C., L.). — Pubertas præcox in a girl of four. *Endocr.*, 1932, 10, 529-532.
157. BENOIT (J.) et ARON (M.). — Influence de la castration sur le taux de l'hormone préhypophysaire excito-sécrétoire de la thyroïde présente dans le milieu intérieur chez le Coq et le Canard. Notion d'un cycle saisonnier de l'activité préhypophysaire chez ces oiseaux. *C. R. Biol.*, 1931, 108, 786.
158. BERBLINGER (W.). — Die Hypophyse bei hypothyreose nebst Bemerkungen über die Schwangerschaft Hypophyse. *Mitt. Grenzgeb.*, 1921, 33, 92-112.
159. BERBLINGER (W.). — Die korrelativen Veränderungen an der Hypophyse des Menschen. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 9-12.
160. BERBLINGER (W.). — Hypophysenbefund nach Bestrahlung der Ovarien. *Klin. Woch.*, 1931, 13, 1445-1446.
161. BERDNIKOFF (A.) et CHAMPY (CHR.). — Etude de la teneur en hormone des crêtes de coq. *C. R. Biol.*, 1935, 119, 1314.
162. BERGER (M.). — Besonders hohe Wirksamkeit des Follikelhormons bei vaginaler Instillation. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 1601-1602.
163. BERGER (M.). — Dermatologische Beziehungen einzelner Frauenkrankheiten endokrinen Ursprungs. *Schw. med. Woch.*, 1935, 65, 366-367.
164. BERGSTRAND (H.). — Luteinisierung der Ovarien bei einem Falle von basophilen Hypophysenadenom mit Cushings symptomkomplex. *Virchow's A.*, 1934, 239, 413-428.
165. BERNAL (J., D.). — A crystallographic examination of oestrin. *Chem. Ind.*, 1932, 51, 259-466.
166. BERNARD (E., E.). — Essai sur l'histoire des principaux médicaments aphrodisiaques. *T. Méd.*, Bordeaux, 1908.
167. BERTARELLI (E.). — La terapia ovarica dell'emoftia e una rivendicazione italiana. *Polis.*, 1932, 39, 1989-1991.

- 168.** BERTSCH (H.). — Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel kastrierter Kaninchen. *Bioch. Z.*, 1920, 106, 37-55.
- 169.** BIACH (P.) und HULLES (E.). — Ueber die Beziehungen der Zirbeldrüse zum Genitale. *Wien. klin. Woch.*, 1912, 25, 373-375.
- 170.** BIALET-LAPRIDA (Z.). — Papel de la foliculina en la autoregulacion ovarica. *T. Méd.*, Buenos-Ayres, 1933.
- 171.** BIALET-LAPRIDA (Z.). — Action de la folliculine sur le développement de l'ovaire. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 377.
- 172.** BIALET-LAPRIDA (Z.). — Action de la folliculine sur l'ovaire adulte. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 381.
- 173.** BIALET-LAPRIDA (Z.). — Action de la folliculine sur l'hypertrophie compensatrice de l'ovaire. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 383.
- 174.** BIALET-LAPRIDA (Z.). — Action de la folliculine sur l'hypophyse. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 727.
- 175.** BIALET-LAPRIDA (Z.). — Action de la folliculine sur la thyroïde. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 733.
- 176.** BIALET-LAPRIDA (Z.). — Action de la folliculine sur la greffe ovarienne. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 735.
- 177.** BIALET-LAPRIDA (Z.). — Accoutumance de l'ovaire à l'action de la folliculine. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 456.
- 178.** BICKENBACH (W.) und FROMME (H.). — Ueber den Follikelhormongehalt des Blutes Eklamptischer. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 496-497.
- 179.** BIGGART (J., H.). — The hypophysis of the human castrate. *Bull. Hopkin's*, 1934, 54, 157-164.
- 180.** BILLINGS (E., G.). — The occurrence of cyclic variations in motor activity in relation to the menstrual cycle in the human female. *Bull. Hopkin's*, 1934, 54, 440-454.
- 181.** BINET (A.). — La vie sexuelle de la femme. L'expansion scientifique française. Paris, 1932.
- 182.** BINTZ (F.). — Besteht die Möglichkeit die Waschtumsanregung des Uterus zur Sero-diagnostik zu verwenden? *Münch. med. Woch.*, 1924, 71, 899-900.
- 183.** BIRCH (C., L.). — Hemophilia. *Proc. Soc. Biol.*, 1930-31, 28, 752-753.
- 184.** BIRCH (C., L.). — Hemophilia and the female sex hormone. *J. am. med. Ass.*, 1931, 97, 244-245.
- 185.** BIRCH (C., L.). — Hemophilia. *J. am. med. Ass.*, 1932, 9, 1566-1572.
- 186.** BISCEGLIE (V.). — Sugli effetti ehe la iperormonizzazione con liquido follicolare determina nella ipofisi, tiroide e capsule surrenali. *Endocr. Pat.*, 1930, 5, 70-85, in *Ber. ges. Physiol.*, 1930, 53, 319.
- 187.** BISCHOFF (F.) and MAXWELL (L., C.). — Hormones in cancer. I. The effect of ovarian, splenic and adrenal extracts upon rat sarcoma. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1930, 40, 97-114.
- 188.** BLAIR-BELL (W.). — Menstruation and its relationship to the calcium metabolism. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1907-1908, 2, 291-314.
- 189.** BLAIR-BELL (W.). — Contraction rate of the uterine musculature of the rat with reference to the oestrous cycle. *Anat. Rec.*, 1922, 23, 9-10.
- 190.** BLAIR-BELL (W.). — The contraction rate of the excised rat uterus with reference to the oestrous cycle. *Am. J. Physiol.*, 1923, 65, 223-228.
- 191.** BLAIR-BELL (W.), DATNOW (M., M.) and JEFFCOATE (T., N., A.) — The mechanism of uterine action and its disorders. *J. Obst.*, 1933, 40, 541-579.
- 192.** BLANCHETIÈRE (A.). — Teneur du sang en sodium, potassium et calcium après ovariectomie. *C. R. Biol.*, 1925, 92, 491.

193. BLAND (P., B.), FIRST (A.) and GOLDSTEIN (L.). — The clinical investigation of functional sterility in the female. *J. am. med. Ass.*, 1935, 105, 1231-1236.
194. BLOCH (BR.) und GULDBERG (G.). — Die Ursache der Schwangerschaftshyperpigmentierung. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 734-735.
195. BLOCH (BR.) und SCHRAFL (A.). — Experimentelle Untersuchungen über der Einfluss des Ovarialhormons auf die Pigmentbildung. *A. Derm.*, 1932, 165, 268-293.
196. BLOCH (J.) und BERGEL (A.). — Ovarieller Cyclus und Kohlehydratstoffwechsel. I. Die Glykämie und ihre hormonal nervöse Beeinflussung im Cyclus. *Wien. A. Med.*, 1933, 24, 29-52.
197. BLOTEVOGEL (W.). — Sympathikus und Sexualzyklus. I. Versuch einer Histophysiologie des ganglion cervicale uteri des normalen Tieres. *Z. mikr.-anat.*, 1927, 10, 141-168.
198. BLOTEVOGEL (W.). — Zur Biologie der Sexualhormone. *Derm. Woch.*, 1927, 85, 1319-1323.
199. BLOTEVOGEL (W.). — Sympathikus und Sexualzyklus. II. Das ganglion cervicale uteri des kastrierten Tieres. *Z. mikr.-anat.*, 1928, 13, 625-668.
200. BLOTEVOGEL (W.). — Zur Histophysiologie der Sexualhormonproduktion. *Verh. anat. Gesell.*, in *Anat. Anz.*, 1928, 66, *Ergänzungsheft*, 31-38.
201. BLOTEVOGEL (W.). — Zusammenwirken der Inkrete. *Verh. anat. Gesell.*, in *Anat. Anz.*, 1931, 72, *Ergänzungsheft*, 196-205.
202. BLOTEVOGEL (W.). — Ein überzähliges Ovarium beim Pavian. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des oestrischen Zyklus dieser Tiere. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 258-267.
203. BLOTEVOGEL (W.), DOHRN (M.) und POLL (H.). — Ueber den Wirkungswert weiblicher Sexualhormone. *Med. Klin.*, 1926, 22, 1308-1310.
204. BLOTEVOGEL (W.), DOHRN (M.) und POLL (H.). — Ganglion cervicale uteri und corpus luteum. *Med. Klin.*, 1927, 23, 1451-1452.
205. BLUM-BERGMANN (O.). — Synthetische Substanzen mit oestrogener Wirksamkeit. *Naturw.*, 1933, 21, 578.
206. BLUMENFELD (F.). — Einige Erkrankungen der oberen Luft und Speisewege im Anschluss an die Menopause. *Dtsch. med. Woch.*, 1932, 58, 1523-1524.
207. BLUNT (K.) and DYE (M.). — Basal metabolism of normal women. *J. biol. Chem.*, 1921, 47, 69-87.
208. BOCK (A.). — Menstruationszyklus und Kalzium. *Monat. Geburtsh.*, 1928, 79, 9-15.
209. BOCKELMANN (O.). — Zur Frage der Beziehungen zwischen Ovariumfunktion und Kalkstoffwechsel (Untersuchungen über den Einfluss des Brunsthormons). *A. Gyn.*, 1933, 152, 492-500.
210. BOCKELMANN (O.) und DIECKMANN (H.). — Die cyclischen Stoffverschiebungen in der Leber der weiblichen weißen Maus. *Klin. Woch.*, 1930, 12, 1211-1212.
211. BOCKELMANN (O.) und SCHEINGER (W.). — Der Einfluss der Kastration auf den Funktionzustand der Schilddrüse bei der weiblichen Albinoratte. *A. Gyn.*, 1932, 148, 1-11.
212. BOGERT (L., J.) and Mc KITTRICK (E., J.). — Studies in inorganic metabolism. I. Interrelation between rations and magnesium metabolism. *J. biol. Chem.*, 1923, 54, 365-374.
213. BOIS (D. DU) and BOIS (E., F. DU). — A formule to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *A. int. Med.*, 1916, 17, 863-871.
214. BOMPIANI (R.). — Contributo alla patogenesi della stasi urinaria in gravidanza. *Ann. Ost.*, 1933, 55, 1755-1796.

215. BONDI (J.) und NEURATH (J.). — Ueber experimentellen Hyperfeminismus. *Wien. klin. Woch.*, 1922, 35, 520-522.
216. BONSER (G., M.). — A comparison of the normal oestrous cycle and of the response to the administration of oestrin in two strains of mice differing greatly in incidence of spontaneous mammary cancer. *J. Path. Bact.*, 1935, 41, 33-42.
217. BORAK (J.) und WINDHOLZ (F.). — Hypophysebefund nach Ovarialbestrahlung. *Klin. Woch.*, 1931, 13, 586-589.
218. BORCHARDT (E.), DINGEMANSE (E.), DE JONGH (S., E.) und LAQUEUR (E.). — Ueber das weibliche (Sexual-) Hormon, Menformon insbesondere über seine anti-maskuline Wirkung. *Z. exp. Med.*, 1929, 68, 86-105.
219. BORCHARDT (E.), DINGEMANSE (E.) und LAQUEUR (E.). — Ueber den Gehalt von Follikelhormon (Menformon) in Harn von Menschen. *Naturw.*, 1934, 22, 190.
220. BORRAS (P.). — Ovulation et menstruation; théorie humorale du Professeur Araya. *Bull. Obst. Gyn.*, 1935, 24, 270-273.
221. BÖRST (M.). — Experimentelle Uterusgewächse durch Ovarialhormone. *Endokr.*, 1934, 14, 85-87.
222. BÖRST (M.), DÖDERLEIN (A.) und GOSTIMIROVIC (D.). — Geschlechtphysiologische Studien. V. Mitt. — GOSTIMIROVIC (D.). — Der Brunstzyklus als Kontrolle der Ovarialfunktion. *Münch. med. Woch.*, 1931, 78, 572-574.
223. BÖRST (M.), DÖDERLEIN (A.) und GOSTIMIROVIC (D.). — Geschlechtphysiologische Studien. VII. Mitt. Hypophyse und maligne Tumoren. *Münch. med. Woch.*, 1931, 78, 2108-2113.
224. BÖRST (M.), DÖDERLEIN (A.) und GOSTIMIROVIC (D.). — Geschlechtphysiologische Studien. IX. Mitt. *Münch. med. Woch.*, 1932, 79, 1103-1106.
225. BOTELLA-LLUSIA (J.), AMILIBIA (E. DE) und MENDIZABAL (M., M.). — Ovarialhormone und Kohlehydratstoffwechsel. II. Mitt. Wirkung der Ovarialhormone auf den Glykogengehalt der Leber. *A. Gyn.*, 1935, 159, 461-464.
226. BOTELLA-LLUSIA (J.), AMILIBIA (E. DE) e MENDIZABAL (M., M.). — Hormonas ovaricas y cetonemia. *A. Med. Cirurg.*, 1935, 38, 769-772.
227. BOUCHACOURT (L.). — De l'utilisation naturelle de la partie extra-embryonnaire de l'œuf. *Obst.*, 1902, 7, 105-133, 178-192.
228. BOUCHUT (E.). — Traité pratique des maladies des nouveau-nés, des enfants à la mamelle et de la seconde enfance. Paris, J.-B. Baillière, 7^e édit., 1878.
229. BOUFFARD (G., V.). — Notes médicales recueillies à Tchen-Tou, capitale de la province de Setchouen (Chine). *Ann. Col.*, 1900, 3, 172-183.
230. BOUILLY (G.). — Des poussées congestives intermenstruelles. *Rev. Gyn. Chir.*, 1897, 1, 579-588.
231. BOUILLY (G.). — Les métrorragies d'origine ovarienne. *Gynécologie*, 1899, 11, 97-110, 200-217.
232. BOVIN (P.) et COURRIER (R.). — La greffe de cornes utérines chez le Lapin. *A. Anat. micr.*, 1929, 25, 189-203.
233. BOVIN (P.) et COURRIER (R.). — La greffe de cornes utérines chez le Lapin, leurs réactions aux hormones génitales. *A. Anat. micr.*, 1929, 25, 189-203.
234. BOURG (R.). — Un test nouveau des modifications spontanées et provoquées de l'œstrus chez la Souris. *C. R. Biol.*, 1929, 102, 592.
235. BOURG (R.). — Procédé biologique nouveau pour la mise en évidence et le dosage de la folliculine. *Bull. Soc. belge, Gyn.*, 1935, 11, 98-105.
236. BOURNE (A., W.). — The failure of oestrin as a mean of inducing labour. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1934, 27, 864.
237. BOURNE (A., W.) and BURN (J., H.). — The synergistic actions of oestrin and pituitary extract on the isolated uterus. *Lancet*, 1928, 216, 1020.

238. BOWMAN (K., M.) and BENDER (L.). — The treatment of involution melancholia with ovarian hormone. *Am. J. Psych.*, 1932, 11, 867-893.
239. BOYD (E., M.) and ELDEN (C., A.). — The relation of lipids to oestrin and progesterin in the corpus luteum of the sow. *Endocr.*, 1935, 19, 599-602.
240. BOYNTON (R., E.) and GREISHEIMER (E., M.). — Serum calcium in relation to menstruation in cases with dysmenorrhea. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 1115-1117.
241. BRAHN (B.). — Haben homosexuelle Männer mehr Ovarialhormon in ihrem Harn als normale? *Klin. Woch.*, 1931, 16, 504-505.
242. BRAM (J.). — Goiter. New-York, The Mac Millan Co, 1924.
243. BRAMBELL (F., W.). — Reproduction in the common shrew (*Sorex araneus* Linnaeus). I. The oestrous cycle of the female. II. Seasonal changes in the reproductive organs of the male. *Phil. Trans. R. Soc.*, 1935 (B), 222, 1-62.
244. BRAMBELL (F., W.), FIELDING (U.) and PARKES (A., S.). — Changes in the ovary of the mouse following exposure to X-rays. IV. The corpus luteum in the sterilized ovary and some concluding experiments. *Proc. Roy. Soc.*, 1927 (B), 102, 385-396.
245. BRAMBELL (F., W.) and PARKES (A., S.). — The normal ovarian cycle in relation to oestrus production. *Q. J. Physiol.*, 1927, 18, 185-198.
246. BRAMBELL (F., W.), PARKES (A., S.) and FIELDING (U.). — Changes in the ovary of the mouse following exposure to X-rays. I. Irradiation at three weeks old. *Proc. Roy. Soc.*, 1927 (B), 101, 29-56.
247. BRANDON-SCHILLER (M.). — L'action des surrénales sur les fonctions sexuelles du Rat. *C. R. Biol.*, 1935, 119, 244.
248. BRANDWEIN (E.). — Contribution à la recherche de l'ovulation chez la Femme. *T. Méd.*, Paris, 1933.
249. BRATIANO (S.) et BANO (E.). — L'influence de l'hormone ovarienne de l'oestrus sur la glande interstitielle des testicules de Cobayes adultes et impubères cryptorchides. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 92.
250. BRATIANO (S.), BRATIANO (C.) et FARCKI (A.). — L'influence de l'hormone ovariennes sur la thyroïde de Cobayes impubères cryptorchides. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 90.
251. BRAUER (M.). — Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Kastration auf Nebennieren und Hypophysen beim Kaninchen. *Z. mikr.-anat.*, 1929, 16, 101-140.
252. BREM (J.) and LEOPOLD (J.). — Ovarian therapy, relationship of the female sex hormone to hemophilia. *J. am. med. Ass.*, 1934, 102, 200-202.
253. BRENNECKE (J., B.). — Zur Aetiologie der Endometritis fungosa speziell der chronischen hyperplasierenden Endometritis Olshausen's. *A. Gyn.*, 1882, 20, 455-486.
254. BRILL (J.). — Les ovaires et les testicules des fœtus de Cheval comme source d'hormones. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 951.
255. BRINDEAU (A.) et HINGLAIS (H.). — Dosage de la folliculine dans les humeurs d'une Femme castrée au deuxième mois de sa grossesse. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 1509.
256. BRINDEAU (A.) et HINGLAIS (H.). — Dosage de la folliculine dans les urines de la Femme enceinte après la délivrance. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 1510.
257. BROCHIER (A.). — De l'emploi de l'hormone folliculine chez le prématuré débile. *Bull. Obst. Gyn.*, 1934, 23, 542.
258. BROUHA (A.). — Action empêchante de la folliculine sur le déciduome chez la Lapine. *C. R. Biol.*, 1932, 110, 1023.
259. BROUHA (A.). — Dissociation entre les deux modifications prégravidiques de la muqueuse utérine chez la Lapine. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 1254.
260. BROUHA (A.). — Etude des rapports entre les modifications prégravidiques de la muqueuse utérine et des hormones ovariennes. *A. Biol.*, 1934, 41, 571-609.

- 261.** BROUHA (L.). — Existe-t-il un antagonisme entre l'extrait hydro-soluble de lobe antérieur de l'hypophyse et la folliculine ? *C. R. Biol.*, 1928, 99, 43.
- 262.** BROUHA (L.). — A propos du dosage biologique de la folliculine. Essai sur la valeur comparée de l'unité-Rat et de l'unité-Souris. *Bruxelles méd.*, 1931, 11, 1177-1179.
- 263.** BROUHA (L.). — Recherches sur la mobilisation de la symphyse pubienne chez le Cobaye impubère. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 406.
- 264.** BROUHA (L.). — Traitement des troubles de la ménopause artificielle. Les bases expérimentales du problème de la ménopause provoquée. Rapport au VIII^e Congrès de l'Association des Gynécologues et Obstétriciens de langue française, in *Gyn. Obst.*, 1933, 28, 241-265.
- 265.** BROUHA (L.) et BACQ (Z., M.). — Recherches expérimentales sur le système nerveux sympathique et le tractus génital chez la femelle. *Soc. belge Gyn. et Obst.*, 6 février 1932, in *Bruxelles méd.*, 8 mai 1932.
- 266.** BROUHA (L.) et CHEVILLARD (L.). — Recherches sur le métabolisme gazeux du Lapin après injection du principe gonadotrope de l'urine de Femme enceinte. *C. R. Biol.*, 1932, 110, 237.
- 267.** BROUHA (L.) et COLLIN (R.). — Equilibre hormonal et gravidité. 9^e Réunion de l'Association des Physiologistes de langue française, Paris, Doin, 1935.
- 268.** BROUHA (L.) et DESCLIN (L.). — Les hormones du corps jaune. *Liège méd.*, 1934, 1033-1055, 1075-1086. *Id.*, Pluralité des hormones du corps jaune. *Ann. Physiol.*, 1934, 10, 966-970.
- 269.** BROUHA (L.), HINGLAIS (H.) et SIMONNET (H.). — L'action de l'urine de Femme enceinte sur le tractus génital de la Souris et en particulier de la Souris mâle. Son utilisation pour le diagnostic biologique de la grossesse. Remarques sur quelques conclusions à en tirer pour la physiologie gravidique. *Bull. Acad. Méd.*, 1930, 103, 150-160.
- 270.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles impubères. *C. R. Biol.*, 1925, 93, 489.
- 271.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles pubères. *C. R. Biol.*, 1925, 93, 557.
- 272.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Recherches expérimentales sur la spécificité organique de la folliculine. *C. R. Biol.*, 1926, 95, 540.
- 273.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire. *Presse méd.*, 1926, 34, 1619-1621.
- 274.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Recherches cliniques sur l'hormone folliculaire. *Presse méd.*, 1927, 35, 1393-1396.
- 275.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Action du liquide folliculaire sur la contractilité utérine. *C. R. Biol.*, 1927, 96, 96.
- 276.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Influence du lavage par une solution physiologique sur le rythme spontané de l'utérus. *C. R. Biol.*, 1927, 96, 154.
- 277.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Contractilité utérine, œstrus et folliculine. *C. R. Biol.*, 1927, 96, 155.
- 278.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — L'hypophyse et la sécrétion interne de l'ovaire. *C. R. Biol.*, 1927, 96, 1275.
- 279.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Recherches sur la distribution de la folliculine dans l'organisme. *C. R. Biol.*, 1927, 97, 459.
- 280.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — La folliculine et la loi du tout ou rien chez les femelles impubères. *C. R. Biol.*, 1927, 97, 684.
- 281.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — La folliculine et la loi du tout ou rien chez les femelles pubères. *C. R. Biol.*, 1927, 97, 686.
- 282.** BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Recherches expérimentales sur la régulation hormonale de la contractilité utérine. *A. i. Physiol.*, 1927, 28, 94-120.

283. BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Action d'extraits orchitiques lipo-solubles sur le tractus génital femelle. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 41.
284. BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Conditions endocriniennes de la formation des déciduomes. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 1926.
285. BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Maturation folliculaire, corps jaune et œstrus. *C. R. Biol.*, 1929, 102, 650.
286. BROUSSAIS (F., J., V.). — *Traité de Physiologie appliquée à la Pathologie*. Paris, J.-B. Baillière, 1934.
287. BROWN (J.). — Treatment of gonorrheal vaginitis in immature girls. *J. am. med. Ass.*, 1934, 102, 1293-1294.
288. BRÜDA (B.). — Die Keimdrüsenhormone und das Blastomwachstum. *Klin. Woch.*, 1931, 10, 1543-1544.
289. BRUGSCH (T.) und ROTHMANN (H.). — Die Bedeutung der Keimdrüsenpräparate für die Klinik. *Med. Klin.*, 1926, 22, 285-288.
290. BRÜHL (R.). — Das Vorkommen von weiblichen Sexualhormonen und Hypophysenvorderlappenhormon im Blute und Urin von Neugeborenen (Der Zusammenhang zwischen den hormonalen Vorgängen und der Brustdrüsenanschwellung). *Klin. Woch.*, 1929, 1, 1766-1769.
291. BRÜHL (R.). — Weitere Untersuchungen über die Ausscheidung von Hypophysenvorderlappenhormon im Urin. *Z. Geb.*, 1932, 101, 403-412.
292. BRUHN (W.). — Versuche zur hormonalen Schwangerschaftsreaktion beim Rinde. *T. Vét.*, Hanovre, 1933, in *Jahr. veter.*, 1934, 54, 378.
293. BRUNELLI (B.). — Proposta di nuovi metodi per il controllo biologico dei preparati follicolinici e luteinici. *A. i. Pharmac.*, 1934, 49, 212-221.
294. BRUNELLI (B.). — Ormoni ovarici e ricambio idrocarbonato. *A. i. Pharmac.*, 1934, 49, 243-258.
295. BRUNELLI (B.). — Sulla funzione veicolante delle proteine plasmatiche per l'ormone follicolare. *A. i. Pharmac.*, 1935, 49, 262-271.
296. BRUNELLI (B.). — Sulla possibilità di provocare la fissazione locale di ormoni circolanti. *A. i. Pharmac.*, 1935, 49, 295-301.
297. BUCHHEIM (W.) et ZALESKI (W.). — Hormone sexuelle et système nerveux sympathique. *C. R. Biol.*, 1930, 134, 896.
298. BUGBEE (E., P.) and SIMOND (A., E.). — Standardization of preparations of ovarian follicular hormone. *Endocr.*, 1926, 10, 191-200.
299. BUGBEE (E., P.) and SIMOND (A., E.). — The increase of voluntary activity of ovariectomized albino rats caused by injections of ovarian follicular hormone. *Endocr.*, 1926, 10, 349-359.
300. BUGBEE (E., P.) and SIMOND (A., E.). — The effects of injections of ovarian follicular hormone on body growth and sexual development of male and female rats. *Endocr.*, 1926, 10, 360-369.
301. BÜHLER (F.). — Ueber den Einfluss der Sexualhormone auf den Kreatinstoffwechsel. *Z. exp. Med.*, 1933, 86, 638-658.
302. BÜHLER (F.). — Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss von verschiedenen Hormonen auf die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin im Urin. *Z. exp. Med.*, 1935, 96, 821-844.
303. BÜLBRING (E.) and BURN (J.). — The estimation of œstrin and of the male hormone in oily solution. *J. Physiol.*, 1935, 83, 320-333.
304. BULLIARD (H.) et DOUAY (E.). — Recherche des hormones ovariennes dans la métrite déciduiforme. *Bull. Obst. Gyn.*, 1932, 21, 85-91.
305. BULTEMAN (H.). — Insulin bei Uterusblutungen. *Zent. Gyn.*, 1928, 52, 1841-1846.

- 306.** BUNGE (E.). — Beobachtungen bei Menformonbehandlung der Retinitis pigmentosa nebst Sexualhormonbestimmung im Harn. *Z. Augenheilk.*, 1935, 87, 26-37.
- 307.** BÜNGER (E.). — Ueber die Erzeugung einer Dauerbrunst und die Veränderungen am Genitalapparat der infantilen, kastrierten und geschlechtseifen weissen Maus bei Dauerzufuhr grosser Dosen Follikulin. *T. Méd.*, Marburg, 1934, in *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 2031.
- 308.** BURCH (J., C.) and CUNNINGHAM (R., S.). — Effect of placental extracts on ovarian stimulating properties of anterior hypophysis. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 27, 331-332.
- 309.** BURCH (J., C.), PHELPS (D.) and WOLFE (J., M.). — Endometrial hyperplasia. *A. Path.*, 1934, 27, 799-826.
- 310.** BURCH (J., C.), WILLIAMS (W., L.) and CUNNINGHAM (R., S.). — Experimental studies on the etiology of endometrial hyperplasia. *Surg. Gyn.*, 1931, 53, 338-345.
- 311.** BURCH (J., C.), WILLIAMS (W., L.), WOLFE (J., M.) and CUNNINGHAM (R., S.). — The hypophyseal-ovarian relationship. Quantitative studies with especial reference to hyperplasia of the endometrium. *J. am. med. Ass.*, 1931, 97, 1859-1861.
- 312.** BURCH (J., C.), WOLFE (J., M.) and CUNNINGHAM (R., S.). — Experiments on endometrial hyperplasia. *Endocr.*, 1932, 16, 541-546.
- 313.** BURCH (L., E.) and BURCH (J., C.). — Endometrial hyperplasia. A review of experimental work. *Am. J. Obst.*, 1933, 25, 826-833.
- 314.** BURDICK (H., O.) and PINCUS (G.). — The effect of oestrin injection upon the developing ova of mice and rabbits. *Am. J. Physiol.*, 1935, 111, 201-207.
- 315.** BURN (J., H.). — The present position of ovarian hormones. *Q. J. Pharm.*, 1929, 2, 63-75.
- 316.** BURN (J., H.) and ELPHICK (G., K.). — On a standard of reference for oestrin and the relation between the potency of ketohydroxy and trihydroxy oestrin (theelin and theelol). *Q. J. Pharm.*, 1932, 5, 192-204.
- 317.** BURROWS (H.). — Pathological conditions induced by oestrogenic compounds in the coagulating glands and prostate of the mouse. *Am. J. Canc.*, 1935, 23, 490-512.
- 318.** BURROWS (H.). — Carcinoma mammae occurring in a male mouse under continued treatment with oestrin. *Am. J. Canc.*, 1935, 24, 613-616.
- 319.** BURROWS (H.). — Separation of the pubic bones following the administration of oestrogen to male mice. *J. Physiol.*, 1935, 85, 159-161.
- 320.** BURROWS (H.). — Changes induced in interstitial tissue of the testis of the mouse by certain oestrogens. *Proc. Pathol. Soc.*, 5-6 juillet 1935, in *J. Path. Bact.*, 1935, 41, 218-219.
- 321.** BURROWS (H.). — The localisation of response to oestrogenic compounds in the organs of male mice. *J. Path. Bact.*, 1935, 41, 423-429.
- 322.** BURROWS (H.) and KENNAWAY (N., M.). — On some effects produced by applying oestrin to the skin of mice. *Am. J. Canc.*, 1934, 20, 48-57.
- 323.** BUSCHBECK (H.). — Neue Wege der Hormontherapie in der Gynäkologie. *Dtsch. med. Woch.*, 1934, 60, 389-393.
- 324.** BUSCHBECK (H.). — Hormonal Behandlung der weiblichen Sterilität. *Münch. med. Woch.*, 1935, 82, 1677-1679.
- 325.** BUSCHBECK (H.). — Le nostre esperienze sui moderni ormoni ovarici. *Atti Soc. ital. Ostetr.*, 1934, 31, 345-347 et 505-516, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 30, 166.
- 326.** BUSCHKE (A.) and CURTH (W.). — Ueber die Behandlung einer Falle von Impetigo Herpetiformis mit Follikulin (Zondek) Menformon (Laqueur-Zondek). *Klin. Woch.*, 1927, 9, 1757-1758.
- 327.** BUTENANDT (A.). — Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. Darstellung und Eigenschaften des kristallisierten « Progynons ». *Dtsch. med. Woch.*, 1929, 40, 2171-2173.

328. BUTENANDT (A.). — Ueber « Progynon », ein krystallisiertes weibliches Sexualhormon. *Naturw.*, 1929, 45, 879.
329. BUTENANDT (A.). — Ueber das Pregnandiol, einen neuen Sterin-Abkömmlingen aus Schwangeren-Harn. *Ber. chem. G.*, 1930, 63, 659-663.
330. BUTENANDT (A.). — Ueber die Reindarstellung des Follikelhormons aus Schwangeren-Harn. *Z. physiol. Chem.*, 1930, 191, 127-139.
331. BUTENANDT (A.). — Ueber physikalische und chemische Eigenschaften des krystallisierten Follikelhormon. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. (V. Mitt.). *Z. physiol. Chem.*, 1931, 191, 140-156.
332. BUTENANDT (A.). — Ueber die chemische Untersuchungen der Sexualhormone. *Z. ang. Chem.*, 1931, 44, 905-908.
333. BUTENANDT (A.). — Ueber das Pregnandiol, einen neuen Sterin-Abkömmling aus Schwangeren-Harn (II. Mitt.). Experimentell bearbeitet von F. HILDEBRANDT und H. BRUCHER. *Ber. chem. G.*, 1931, 64, 2529-2539.
334. BUTENANDT (A.). — Chemical constitution of the follicular and testicular hormones. *Nature*, 1932, 130, 238.
335. BUTENANDT (A.). — Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Sexualhormone. *Wien. klin. Woch.*, 1934, 47, 934-936.
336. BUTENANDT (A.). — Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon (Follikel oder Brunsthormon). *Nachr. Göttingen*, III. Folge, 1931, 1-93.
337. BUTENANDT (A.) und BROWNE (J., S., L.). — Vergleichende Untersuchungen von Theelol, Emmenin und Follikelhormonhydrat, Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon (IX. Mitt.). *Z. physiol. Chem.*, 1933, 216, 49-56.
338. BUTENANDT (A.) und DANNENBAUM (H.). — Ueber Androsteron. III. Isolierung eines neuen physiologisch unwirksam Sterinderivates aus Männerharn, seine Verknüpfung mit Dehydro-androsteron und Androsteron; eine Beitrag zur Konstitution des Androsterons. *Z. physiol. Chem.*, 1934, 229, 192-208.
339. BUTENANDT (A.) und HILDEBRANDT (F.). — Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon (VI. Mitt.). Ueber ein zweites Hormonkrystallisat aus Schwangeren-Harn und seine physiologischen und chemischen Beziehungen zum krystallisierten Follikelhormon. *Z. physiol. Chem.*, 1931, 199, 243-265.
340. BUTENANDT (A.) und HOHLWEG (W.). — Ueber das Hormon des corpus luteum. *Z. physiol. Chem.*, 1934, 227, 84-98.
341. BUTENANDT (A.) und JACOBI (H.). — Ueber die Darstellung eines krystallisierten pflanzlichen Tokokinins (Thelykinins) und seine Identifizierung mit dem α -Follikelhormon. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon (X. Mitt.). *Z. physiol. Chem.*, 1933, 218, 104-112.
342. BUTENANDT (A.) und KUDSZUS (H.). — Ueber Androstendion, einen hochwirksamen männlichen Prägangsstoff. *Z. physiol. Chem.*, 1935, 237, 75-88.
343. BUTENANDT (A.) und MAMOLI (L.). — Ueber allo-Pregnandiol-(3)-on-(20), einen Begleitstoff des corpus luteum Hormons. *Ber. chem. G.*, 1934, 67, 1897-1901.
344. BUTENANDT (A.) und MARRIAN (G., F.). — Zur Kenntnis des kristallisierten Follikelhormons (Ovarial-oder Brunsthormons). *Z. physiol. Chem.*, 1931, 209, 277-278.
345. BUTENANDT (A.) und SCHMIDT (J.). — Überführung des Pregnandiols in corpus luteum Hormon. *Ber. chem. G.*, 1934, 67, 1901-1908.
346. BUTENANDT (A.) und SCHMIDT (J.). — Ueber die polymorphen Modifikationen des corpus luteum Hormons. *Ber. chem. G.*, 1934, 67, 2088-2091.
347. BUTENANDT (A.) und SCHRAMM (G.). — Ueber 1. oxo. 1.2.3.4. tetrahydrophe-nanthrol (7). *Ber. chem. G.*, 1935, 68, 2083-2091.
348. BUTENANDT (A.) und SCHRAMM (G.). — Zur oestrogenen Wirksamkeit des 1. oxo. 1.2.3.4. tetrahydrophenanthrens, eine Ergänzung unserer Mitteilung über 1. oxo. 1.2.3.4. tetrahydrophenanthrol. *Ber. chem. G.*, 1935, 68, 2303.

- 349.** BUTENANDT (A.) und STOERMER (I.). — Ueber Isomere Follikelhormons. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormone (VII. Mitt.). *Z. physiol. Chem.*, 1932, 208, 129-148.
- 350.** BUTENANDT (A.), STOERMER (I.) und WESTPHAL (U.). — Beiträge zur Konstitutionsermittlung des Follikelhormons. I. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon (VIII. Mitt.). *Z. physiol. Chem.*, 1932, 208, 149-172.
- 351.** BUTENANDT (A.) und THOMPSON (H.). — Ueber die Dehydrierung des Follikelhormons. *Ber. chem. G.*, 1934, 1, 141-144.
- 352.** BUTENANDT (A.) und TSCHERNINS (K.). — Ueber Androsterons. I. Ein kristallisierten männliches sexualhormon. Isolierung und Reindarstellung aus Männerharn. *Z. physiol. Chem.*, 1934, 229, 167-184.
- 353.** BUTENANDT (A.) und TSCHERNINS (K.). — Ueber Androsterons. II. Seine chemische Charakterisierung. *Z. physiol. Chem.*, 1934, 229, 185-191.
- 354.** BUTENANDT (A.) WEIDLICH (A., H.) und THOMPSON (H.). — Neue Beiträge zur Konstitution des Follikelhormons (Vorläufige Mitt.). *Ber. chem. G.*, 1933, 66, 601-604.
- 355.** BUTENANDT (A.) und WESTPHAL (U.). — Beiträge zur Konstitutionsermittlung des Follikelhormons. II. Ueber den Sättigungsgrad und den aromatischen Charakter des Follikelhormons. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon (X. Mitt.). *Z. physiol. Chem.*, 1934, 223, 147-168.
- 356.** BUTENANDT (A.) und WESTPHAL (U.). — Ueber die Darstellung des corpus luteum-hormons aus Stigmasterin die Konstitution des corpus luteum-Hormons. *Ber. chem. G.*, 1934, 67, 2085-2087.
- 357.** BUTENANDT (A.), WESTPHAL (U.) und HEINZ (C.). — Ueber einen Abbau des Stigmasterins zu corpus luteum wirksamen Stoffen; ein Beitrag zur Konstitution des corpus luteum-Hormons (Vorläuf. Mitt.). *Ber. chem. G.*, 1934, 67, 1611-1616.
- 358.** BUTENANDT (A.), WESTPHAL (U.) und HOHLWEG (W.). — Ueber das Hormon des corpus luteum. *Z. physiol. Chem.*, 1934, 227, 84-98.
- 359.** BUTENANDT (A.) und ZIEGNER (E. von). — Ueber die physiologische Wirksamkeit des kristallisierten weiblichen Sexualhormons im Allen-Doisy Test. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon (III. Mitt.). *Z. physiol. Chem.*, 1930, 188, 1-10.
- 360.** BÜTTNER (W.) und WIENERT (K.). — Dauerbrunst und Follikelpersistenz. *A. Gyn.*, 1935, 159, 64-83.

C

- 361.** CABANÈS (A.). — Comment se soignaient nos pères. Remèdes d'autrefois. Paris, A. Maloine, 1910. Id., Mœurs intimes du passé, 1^{re} série.
- 362.** CAFFIER (P.) und KOLBOW (H.). — Anatomischphysiologische Genitalstudien an Fledermäusen zur Klärung der therapeutischen Sexualhormonwirkung. *Z. Geb.*, 1934, 108, 185-235.
- 363.** CAFFIER (P.) und KUHNHARDT (O.). — Zur Frage der ovariellen Substitutions-therapie per os (Erfahrungen mit Ovarialhormon). *Zent. Gyn.*, 1926, 50, 2900-2907.
- 364.** CAILLEAU (F.) et JUSIER (E.). — A propos des agents chimiques cancérogènes. *Bull. Ass. Canc.*, 1934, 23, 128-130.
- 365.** CALATRONI (C.). — Accoutumance de l'ovaire à l'action prolongée de la folliculine. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 452.
- 366.** CALVET (J.). — L'épiphyse. Etude embryologique, histo-physiologique et anatomique. Paris, Baillière, 1934.
- 367.** CAMERON (G., R.) and AIMES (A., B., P.). — The effect of thyroid feeding on the oestrous cycle of the guinea pig and mouse. *Austr. J. Biol.*, 1926, 3, 37-43.

- 368.** CAMPBELL (M.), WOLFE (J. M.) and PHELPS (D.). — Effect of feeding thyroid on anterior hypophysis of the female albino rat. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 205-208.
- 369.** CANDELA (N.). — Incretoterapia follicolare, luteina, mammaria e sue influenze sul tratto genitale e sul sistema endocrino. *A. Ost.*, 1930, 37, 97-177, in *Ber. ges. Physiol.*, 1930, 57, 147.
- 370.** CARIDROIT (F.). — De l'action du benzoate de folliculine sur le plumage du Coq domestique. *C. R. Biol.*, 1935, 118, 523.
- 371.** CARIDROIT (F.). — Comparaison entre l'action des transplants ovariens et celle du benzoate de folliculine sur la crête et les ergots du Chapon. *C. R. Biol.*, 1935, 118, 627.
- 372.** CARIDROIT (F.) et REGNIER (V.). — Blanchiment spontané du plumage d'un Chapon. Action de la folliculine. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 679.
- 373.** CARMICHAEL (E., S.) and MARSHALL (F., H., A.). — The correlation of the ovarian and uterine functions. *Proc. Roy. Soc.*, 1907 (B), 79, 387-394.
- 374.** CARMINATI (V.). — Osservazioni sull'azione degli ormoni sessuali nei ratti, con speciale riguardo dei fenomeni nella vagina. *Endoc. Pat.*, 1927, 2, 337-360, in *Ber. ges. Gyn.*, 1928, 14, 34.
- 375.** CARNOT (P.). — Médicaments animaux. Opothérapie. Bibliothèque de thérapeutique de A. Gilbert et P. Carnot. Paris, J.-B. Baillière, 1910.
- 376.** CARNOT (P.), TERRIS (J.) et CAROLI (J.). — Sur un cas de diabète ovarien, résistant à l'insuline, très amélioré par la folliculine. *Bull. méd. Hôp.*, 1928, 52, 738-740.
- 377.** CARRANZA (F.). — La accion de la foliculina sobre el desarrollo de los tumores. *Boll. Canc.*, 1929, 5, 253-266.
- 378.** CARTLAND (G., F.) and MEYER (R., K.). — A study of equiline prepared from pregnant mare urine. *J. biol. Chem.*, 1935, 112, 9-14.
- 379.** CARTLAND (G., F.), MEYER (R., K.), MILLER (L., C.) and RUTZ (M., H.). — A comparison of theelin prepared from stallion urine, human urine and from theelol, with notes on the colorimetric estimation of theelin and theelol. *J. biol. Chem.*, 1935, 109, 213-220.
- 380.** CASIDA (L., E.) and HELLBAUM (A., A.). — Ovarian stimulation by adrenal extracts. *Endocr.*, 1934, 18, 249-253.
- 381.** CASTAGNA (G.). — Ricerche sperimentali intorno alle correlazioni fra timo ed apparato genitale femminile di coniglia impuberi trattato con ormoni gravidici. *Riv. Ginec.*, 1934, 16, 629-666.
- 382.** CASTAN (A.). — Les métrorragies des jeunes filles. *T. Méd.*, Paris, 1898.
- 383.** CASTILLO (E., B. DEL.). — Le cycle œstral du Rat normal et décapsulé. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 1403.
- 384.** CASTILLO (E., B. DEL.). — Action de la splénectomie et de l'épiphysectomie sur le cycle œstral du Rat blanc. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 1404.
- 385.** CASTILLO (E., B. DEL.). — Influence de l'âge de l'animal récepteur et de l'ovaire greffé sur le cycle œstral du Rat blanc. *C. R. Biol.*, 1929, 102, 457. Id., *Rev. arg. Biol.*, 1929, 5, 271.
- 386.** CASTILLO (E., B. DEL.). — Inhibition de la ovulation en la coneja por la foliculina. *Rev. arg. Biol.*, 1932, 8, 591.
- 387.** CASTILLO (E., B. DEL.) et CALATRONI (C.). — Action de l'insuline sur le cycle œstral de la Rate blanche. *C. R. Biol.*, 1929, 102, 454. Id., *Rev. arg. Biol.*, 1929, 5, 239-249.
- 388.** CASTILLO (E., B. DEL.) et CALATRONI (C.). — Action de l'insuline sur la puberté précoce par implantation d'hypophyse. *C. R. Biol.*, 1929, 102, 455. Id., *Rev. arg. Biol.*, 1929, 5, 250.

389. CASTILLO (E., B. DEL) et CALATRONI (C.). — Cycle sexuel périodique et folliculine. *C. R. Biol.*, 1930, 104, 1025. Id., *Rev. arg. Biol.*, 1930, 6, 108.

390. CASTILLO (E., B. DEL) et CARDINI (C.). — Action de l'insuline sur l'appari-tion des cycles sexuels chez le Rat blanc. *C. R. Biol.*, 1930, 105, 117. Id., *Rev. arg. Biol.*, 1930, 6, 225-230.

391. CATCHPOLE (H., R.) and COLE (H., H.). — The distribution and source of oestrin in the pregnant mare. *Anat. Rec.*, 1934, 59, 335-347.

392. CATTANEO (L.). — Influenza degli ormoni sessuali femminili sulla secrezione biliare (Di una nuova proprietà biologica della follicolina e degli ormoni ipofisari anteriori). *Ann. Ost.*, 1935, 57, 191-205, in *Ber ges. Physiol.*, 1935, 86, 486.

393. CATULLE (G., V.). — Poésies, Poème 61 : Thétis et Pélée. Edition G. BUDÉ Paris Société d'Édition Les Belles Lettres, 1932 ; cf. p. 67, vers 376 et 377.

394. CENI (C.). — Proprieta biologiche e terapeutiche delle ghiandole germinative dei vertebrati inferiori. Reazioni genetiche e reazioni antimaterne (I Nota pred.). *Endocr. Pat.*, 1928, 3, 3-10, in *Rona's Jahr.*, 1928, 46, 762.

395. CENI (C.). — Therapeutische Eigenschaften der Keimdrüsen niederer Wirbeltiere. Neue experimentelle Versuche und klinische Beobachtungen. *Med. Welt.*, 1928, 2, 1526-1528.

396. CENTANNI (G.). — Sulle ripercussioni che un prolungato iperfemminismo ha sulle ovaie degli animali trattati e della loro prole. *Riv. Ginec.*, 1931, 12, 167-183, in *Ber. wiss. Biol.*, 1931, 18, 687.

397. CESI-BIANCHI (D.). — Di una costante alterazione dell'ovaria in seguito all'asportazione delle capsule surrenali in alcuni mammiferi. *Gazz. med. ital.*, 1903, 54, 451-459.

398. CHABAS (F.). — Mélanges égyptologiques, 1^{re} série. La Médecine des anciens Egyptiens. Antiquité des clystères, signes de la grossesse. In-8°, Chalon-sur-Saône, 1862.

399. CHABAS (F.). — Les papyrus hiératiques de Berlin. Récits d'il y a quatre mille ans. Chalon-sur-Saône, 1862.

400. CHAMPY (CH.). — L'action de chalone de la glande génitale mâle. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 818.

401. CHAMPY (CH.). — Nouvelles expériences et considérations sur la chalone des glandes génitales. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 358.

402. CHAMPY (CH.) et DEMAY (M.). — Etude du mécanisme de l'influence de la chalone ovarienne sur les plumes. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 865.

403. CHAMPY (CH.) et KELLER (TH.). — Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. *A. Morph.*, 1928, 27, 1-74.

404. CHARAS (MOYSE). — Pharmacopée royale, galénique et chimique. Paris, d'Houry, 1682, 2^e éd., tome second.

405. CHARIPPER (H., S.) and HATERIUS (H., O.). — The histology of the anterior pituitary of the albino Rat in relation to the oestrus cycle. *Anat. Rec.*, 1930, 45, 210 et 1932, 54, 15-25.

406. CHEVAL (M.). — L'utérus exerce-t-il une action lutéinisante sur l'ovaire ? *Bull. Acad. Méd. Belg.*, 1935, 15, 283-296.

407. CHEVAL (M.), MAYER (L.), DEJARDIN (L.) et MAYER (C.). — Recherches expérimentales sur l'utilisation des greffes d'ovaires et d'utérus. *Bull. Acad. Méd. Belg.*, 1933, 5, 313-345.

408. CHEW (W., B.), STETSON (R., P.), SMITH (G. VAN) and SMITH (O., W.). — Estrogenic luteal and gonadotropic hormones in hemophilia. *A. int. Med.*, 1935, 55, 431-444.

409. CHIAPPONI (L.). — Folliculine et croissance. *Algérie méd.*, 1931, 35, 129-132.

410. CHIAPPONI (L.). — Contribution à la physiologie ovarienne. Recherches cliniques sur la folliculine. *T. Méd.*, Alger, 1931.
411. CHIDESTER (E., E.), EATON (A., G.) and THOMPSON (G., P.). — The influence of desiccated suprarenal cortex and medulla on the growth and maturity of young rats. *Am. J. Physiol.*, 1929, 88, 191-194.
412. CHILD (C., G.). — Sterility and conception. New-York, D. Appleton and Co, 1922. | | |
413. CHILD (C., G.), CARY (W., H.) and DICKINSON (R., L.). — Sterility and conception. New-York, D. Appleton and Co, 1931.
414. CHOAY (A.) et FAURE (S.). — Activité œtrogène d'une poudre de liquide folliculaire, 22 ans après sa dessiccation. *C. R. Biol.*, 1932, 110, 936.
415. CHOUARD (P.). — Action de la folliculine et de la thyroxine sur les Reines-Marguerites (*Callistophys sinensis* Nees, *Aster sinensis* L.). *C. R. Biol.*, 1934, 117, 1180.
416. CHOUARD (P.). — Action de la folliculine et de la thyroxine sur les Reines-Marguerites (*Callistophys sinensis* Nees, *Aster sinensis* L.). *Gynéc.*, 1935, 34, 253-257.
417. CHOUKE (K., S.). — The effect castration on the proliferative activity and structure of the thyroid gland in guinea pigs. *Endocr.*, 1930, 141, 12-16.
418. CHRISTOVA (S.). — Contribution à l'étude des dysménorrhées et leur traitement. *T. Méd.*, Bordeaux, 1932-33.
419. CIKOWSKI (ST.), SKOWRON (S.) et TURYN (E.). — Modifications biologiques du placenta de Lapin sous l'influence de l'injection de folliculine. *Ginek.*, 1933, 12, 1-9, in *Ber. ges. Gyn.*, 1933, 25, 259.
420. CLARK (A., J.), KNAUS (H., H.) and PARKES (A., S.). — Oestrous variations of uterine activity in the rat. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1926, 26, 359-369.
421. CLAUBERG (C.). — Zur Physiologie und Pathologie der Sexualhormone, im besonderen des Hormons des corpus luteum. II. Die künstliche Sexualcyclus am Uterus des kastrierten reifen Kaninchens. *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 459-470.
422. CLAUBERG (C.). — Genitalcyclus und Schwangerschaft bei der weissen Maus. Anatomische Studien an Ovarium, Uterus und Scheide. Dauer der Genitalcyclus. *A. Gyn.*, 1931, 147, 549-596.
423. CLAUBERG (C.). — Der unvollständige und der vollständige Genitalcyclus der weissen Maus. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 373-376.
424. CLAUBERG (C.). — Die Wirksamkeit des Luteohormones, das spezifische Hormone des corpus luteum am menschlichen Uterus. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 2460-2463.
425. CLAUBERG (C.). — Sichtbare Hormonwirkungen am menschlichen Uterus. *Med. Welt.*, 1934, 8, 477-480.
426. CLAUBERG (C.). — Die weiblichen Sexualhormone. Berlin, Julius Springer, 1933.
427. CLAUBERG (C.). — Experimentelle Untersuchungen zur hormonalen temporären Sterilisierung und zur Behebung hormonal-bedingter Sterilität. *Z. Geb.*, 1935, 112, 4-23.
428. CLAUBERG (C.) und BREIPOHL (W.). — Zur Regulierung der Hypophyse durch das Ovarium. *A. Gyn.*, 1934, 158, 567-581.
429. CLAUBERG (C.) und BREIPOHL (W.). — Spezielles zur biologischen Wirksamkeit des Dihydrofollikelhormonbenzoats. *A. Gyn.*, 1935, 160, 263-277.
430. CLAUBERG (C.) und BREIPOHL (W.). — Follikel und Luteohormon in ihrer Rückwirkung auf den Hypophysenvorderlappen. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 119-121.
432. CLEGHORN (R., A.). Effect of injections of extracts of adrenal cortex on development and sex function of albino mouse. *J. Physiol.*, 1932, 76, 193-200.
433. COHEN (A.), COOK (J., W.) and HEWETT (C., L.). — The synthesis of compounds

related to sterols, bile acids and oestrous producing hormones. Part VI. Experimental evidence of the complete structure of oestrin, equilin and equilenine. *J. chem. Soc.*, 1935, 1, 445-455.

434. COHEN (A.), COOK (J. W.), HEWETT (C., L.) and GIRARD (A.). — The synthesis of compounds related to the sterols, bile acids and oestrous producing hormones. Part III. 7 methoxy 1-2 cyclopentenophenanthrene a dehydrogenation product of oestrin and equilenin. *J. Chem. Soc.*, 1934, 1, 653-658.

435. COHEN (S., L.) and MARRIAN (G., F.). — The application of the Kober test to the quantitative estimation of oestrone and oestriol in human pregnancy urine. *Bioch. J.*, 1934, 28, 1603-1614.

436. COHEN (S., L.) and MARRIAN (G., F.). — The hydrolysis of the combined forms of oestrone and oestriol present in human pregnancy urine. *Bioch. J.*, 1935, 29, 1577-1585.

437. COHEN (S., L.), MARRIAN (G., F.) and WATSON (M.). — Excretion of oestrin during pregnancy. *Lancet*, 1935, 228, 674-676.

438. COHN (B.). — Die Behandlung der Eierstockermüdungserscheinungen mittels intravenöser Eierstockextrakt Injektionen. *Med. Klin.*, 1928, 24, 1799-1801.

439. COHNSTEIN. — Beitrag zur Lehre von der Ovulation und Menstruation. *Dtsch. Med. Woch.*, 1890, 16, 764-766.

440. COLE (H., H.). — A study of the mucosa of the genital tract of the cow with special reference to the cycle changes. *Am. J. Anat.*, 1930, 46, 261-302.

441. COLE (H., H.) and HART (G., H.). — The potency of blood serum of mares in progressive stages of pregnancy in effecting the sexual maturity of the immature rat. *Am. J. Physiol.*, 1930, 93, 57-68.

442. COLE (H., H.) and HART (G., H.). — Sex hormones in the blood of mares. II. The sera of mares from the 222nd day of pregnancy to the first heat period post-partum. *Am. J. Physiol.*, 1930, 94, 597-603.

443. COLE (H., H.), HART (G., H.), LYONS (W., R.) and CATCHPOLE (H., R.). — The development and hormonal content of foetal horse gonads. *Anat. Rec.*, 1933, 56, 275-289.

444. COLE (H., H.) and SAUNDERS (F., J.). — The concentration of gonad stimulating hormone in blood serum and of oestrin in the urine throughout pregnancy in the mare. *Endocr.*, 1935, 19, 199-208.

445. COLLAZO (J., A.) y BONILLA-MARTI (F.). — Folliculina y metabolismo hidrocarbonado. *Anales*, 1934, 1, 279-387.

446. COLLAZO (J., A.) et BONILLA-MARTI (F.). — Folliculine et métabolisme hydrocarboné. *Ann. Méd.*, 1935, 38, 383-388.

447. COLLETT (M., E.), WERTENBERGER (G., E.), SCHOTT (M.), LAWTON (F.), HARLOR (D., M.) and REED (F.). — The effect of ovarian hormones upon the B. M. R. of castrated women. *Proc. am. Physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1935, 113, 29.

448. COLLINGS (M., R.). — A study of the cutaneous reddening and swelling about the genitalia of the monkey *Macacus Rhesus*. *Anat. Rec.*, 1926-27, 33, 271-287.

449. COLLIP (J., B.). — Sex hormones of the female. *Canad. med.*, 1930, 22, 212-214. The ovary stimulating hormone, *id.*, 215-220. The placenta, *id.*, 271.

450. COLLIP (J., B.), BROWNE (J., S., L.) and THOMPSON (D., L.). — The relation of emmenin to other estrogenic hormones. *Proc. Biol. Chem.*, in *J. biol. Chem.*, 1932, 97, XVII.

451. COLLIP (J., B.), BROWNE (J., S., L.) and THOMPSON (D., L.). — The chemical nature of emmenin. *Endocr.*, 1934, 18, 71-74.

452. COLLIP (J., B.), THOMPSON (D., L.), BROWNE (J., S., L.), MC PHAIL (M., K.) and WILLIAMSON (J., E.). — Placental hormones. *Endocr.*, 1931, 15, 315-323.

453. COMBEMALE (P.) et DEMACON (H.). — La sécrétion interne de l'ovaire et l'entretien de l'activité intellectuelle. *Echo méd.*, 1927, 2^e série (381) 458-465.

454. COMEAU-MONTASSE (L.). — De l'intérêt d'un examen biochimique de la salive dans un grand nombre de processus physio-pathologiques. *T. Méd.*, Paris, 1933.

455. COMTE (L.). — Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. *Beit. path. Anat.*, 1898, 23, 90-110.

456. CONKLIN (C., J.) and Mc CLENDON (J., F.). — The basal metabolic rate in relation to the menstrual cycle. *A. int. Med.*, 1930, 45, 125-135.

457. CONNOR (C., L.). — Effects of adrenal cortical extracts upon the sex organs of animals. *Proc. Soc. Biol.*, 1931, 29, 131-134.

458. CONSOLI (V.). — Insulina e genitali femminili. *Clin. Ost.*, 1934, 36, 277-283.

459. CONSTANT DE REBECQ (J.). — Le médecin françois charitable qui donne les signes et la curation des maladies internes qui attaquent le corps humain, Lyon, Jean Certe, 1683, cf. p. 525.

460. COOK (J., W.). — Polycyclic aromatic hydrocarbons. Part VII. 5 : 6 cyclopenteno-1 : 2-benzanthracene; a cancer producing hydrocarbon. *J. chem. Soc.*, 1931, 2, 2529-2532.

461. COOK (J., W.). — The production of cancer by pure hydrocarbons. *Proc. Roy. Soc.*, 1933 (B), 111, 485-496.

462. COOK (J., W.).; in MURRAY (J., A.) [1693], cf. pp. 273-277.

463. COOK (J., W.) and DODDS (E., C.). — Sex hormones and cancer producing compound. *Nature*, 1933, 131, 205-206.

464. COOK (J., W.) and DODDS (E., C.) — Chemistry of oestrogenic substances. *Nature*, 1935, 135, 793.

465. COOK (J., W.) and DODDS (E., C.). — Chemistry of oestrogenic substances. *Nature*, 1935, 135, 959.

466. COOK (J., W.), DODDS (E., C.) and GREENWOOD (A., W.). — Sex change in the plumage of brown Leghorn capons following the injection of certain synthetic estrus-producing compounds. *Proc. Roy. Soc.*, 1934 (B), 114, 286-290.

467. COOK (J., W.), DODDS (E., C.) and HEWETT (C., L.). — A synthetic oestrus-exciting compound. *Nature*, 1933, 131, 56-57.

468. COOK (J., W.), DODDS (E., C.) and HEWETT (C., L.). — Synthetische brunster-regende verbindungen. *Naturw.*, 1933, 21, 222.

469. COOK (J., W.), DODDS (E., C.), HEWETT (C., L.) and LAWSON (W.). — The estrogenic activity of some condensed-ring compound in relation to their other biological activities. *Proc. Roy. Soc.*, 1934 (B), 114, 272-286.

470. COOK (J., W.), DODDS (E., C.) and WARREN (F., L.). — Chemistry of oestrogenic substances. *Nature*, 1935, 136, 912-913.

471. COOK (J., W.), HEWETT (C., L.) and HIEGER (I.). — The isolation of a cancer producing hydrocarbon from coal tar. Parts I, II, III. *J. chem. Soc.*, 1933, I, 395-405.

472. COOK (J., W.), HIEGER (I.), KENNAWAY (E., L.) and MAYNORD (W., V.). — The production of cancer by pure hydrocarbon. *Proc. Roy. Soc.*, 1932 (B), 111, 455-484.

473. COREY (E., L.). — Effect of prenatal and postnatal injections of the pituitary gland in the white rat. *Proc. Soc. Biol.*, 1928, 25, 489-499.

474. COREY (E., L.). — The effect of cortico-adrenal extract injection on the oestrous cycle of the rat. *Proc. am. physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1933, 105, 24.

475. COREY (E., L.) and BRITTON (S., W.). — The induction of precocious sexual maturity by cortico-adrenal extract. *Am. J. Physiol.*, 1931-32, 99, 33-43.

476. COREY (E., L.) and BRITTON (S., W.). — The oestrous cycle and the adrenal glands. *Proc. Soc. Biol.*, 1932-33, 30, 592-593.

- 477.** COREY (E., L.) and BRITTON (S., W.). — The ovarian cycle and the adrenal glands. *Am. J. Physiol.*, 1934, 107, 207-212.
- 478.** CORI (C., F.). — The influence of ovariectomy on the spontaneous occurrence of mammary carcinomas in mice. *J. exp. Med.*, 1927, 45, 983-991.
- 479.** CORNER (G., W.). — Cyclic changes in the ovaries and uterus of the sow. *Carnegie Inst., Contribution to Embryology*, n° 64, 1921, 13-117.
- 480.** CORNER (G., W.). — Ovulation and menstruation in Macacus Rhesus. *Carnegie Inst., Contribution to Embryology*, n° 75, 1923, 15, 73-101.
- 481.** CORNER (G., W.). — Oestrus, ovulation and menstruation. *Physiol. Rev.*, 1923, 3, 457-482.
- 482.** CORNER (G., W.). — Cyclic variation in uterus and tubal contraction waves. *Am. J. Anat.*, 1923-24, 32, 345-351.
- 483.** CORNER (G., W.). — The relation between menstruation and ovulation in the monkey; its possible significance for man. *J. am. med. Ass.*, 1927, 89, 1838-1840.
- 484.** CORNER (G., W.). — Nature of menstrual cycle. *Médecine*, 1933, 12, 61-82.
- 485.** CORNER (G., W.). — Influence of the ovarian hormone, oestrin and progesterin upon the menstrual cycle of the monkey. *Am. J. Physiol.*, 1935, 113, 238-250.
- 486.** COSTA (E. DA) and CARLSON (A., J.). — The effect of feeding desiccated thyroid upon the sexual maturation of the albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1933, 104, 247-252.
- 487.** COTTE (G.). — Mécanisme physiologique de certaines métrorragies d'origine ovarienne. *Soc. Chir. Lyon*, 30 juin 1927, in *Presse méd.*, 3 juillet 1927.
- 488.** COTTE (G.). — Traitement des ménorragies d'origine ovarienne par la folliculine. *Presse méd.*, 1928, 36, 181-183.
- 489.** COTTE (G.). — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la Femme. Paris, Masson, 1928.
- 490.** COTTE (G.). — Remarques sur l'opothérapie ovarienne en gynécologie. *Paris méd.*, 1932, 85, 541-544.
- 491.** COTTE (G.), MANCEAU (P.) et MEYER (C.). — Recherches sur l'action de quelques hormones sur les plantes. *Gynécologie*, 1935, 34, 612-623.
- 492.** COTTE (G.) et PALLOT (G.). — Influence du liquide folliculaire provenant d'une nymphomane sur la réaction vaginale du Rat. *C. R. Biol.*, 1928, 98, 1336.
- 493.** COTTE (G.) et PALLOT (G.). — A propos des hormones ovariennes : influence du corps jaune sur le cycle œstrien. *C. R. Biol.*, 1928, 9, 69.
- 494.** COTTE (G.) et PALLOT (G.). — Hormones ovariennes et ovarite scléro-kystique. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 72.
- 495.** COTTE (G.) et PALLOT (G.). — L'insuline et ses rapports avec l'ovulation. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 74.
- 496.** COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. — Reports of the Council. Injectable ovarian preparation omitted from N. N. R. (New non-official remedies). *J. am. med. Ass.*, 1932, 98, 402.
- 497.** COURRIER (R.). — Le cycle génital de la femelle chez certains Mammifères hibernants. *C. R. Biol.*, 1922, 87, 1365.
- 498.** COURRIER (R.). — La structure de l'épithélium du vagin chez le Cobaye et ses modifications. *C. R. Anat.*, 18^e réunion, Lyon, 1923, 145-152.
- 499.** COURRIER (R.). — Le cycle sexuel chez la femelle des Mammifères; étude de la phase folliculaire. *A. Biol.*, 1924, 34, 369-477 (*T. Méd.*, Strasbourg, 1924).
- 500.** COURRIER (R.). — Rut expérimental chez la femelle castrée et chez la femelle impubère. *C. R. Biol.*, 1924, 90, 453.
- 501.** COURRIER (R.). — Le rythme vaginal du Hérisson; action de l'injection de liquide folliculaire. *C. R. Biol.*, 1924, 90, 808.

502. COURRIER (R.). — Le déterminisme de la sécrétion tubaire. *C. R. Biol.*, 1925, 93, 672.
503. COURRIER (R.). — Nymphomanie et ovaires kystiques. *C. R. Biol.*, 1925, 93, 674.
504. COURRIER (R.). — Sur l'action quantitative de l'hormone folliculaire. *C. R. Acad. Sc.*, 1926, 182, 1492.
505. COURRIER (R.). — Modifications vaginales chez la Lapine au cours de la vie génitale. *C. R. Biol.*, 1926, 94, 280.
506. COURRIER (R.). — Nouvelles recherches sur la folliculine ovarienne. Contribution à l'étude du passage des hormones à travers le placenta. *C. R. Biol.*, 1927, 98, 2198.
507. COURRIER (R.). — Sur l'existence d'une crise génitale du nouveau-né chez le Cobaye. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 24.
508. COURRIER (R.). — La présence du follicule mûr n'est pas indispensable à l'apparition de l'œstrus. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 26.
509. COURRIER (R.). — L'hormone folliculaire inhibe-t-elle l'hormone lutéinique? *C. R. Biol.*, 1928, 99, 224.
510. COURRIER (R.). — Insuline et folliculine. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 1630.
511. COURRIER (R.). — Recherches sur l'antagonisme des hormones folliculaire et lutéinique. *C. R. Biol.*, 1930, 104, 280.
512. COURRIER (R.). — La folliculine injectée à fortes doses a-t-elle une action sur l'ovisac en maturation? *C. R. Biol.*, 1930, 104, 282.
513. COURRIER (R.). — Folliculine et phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf. *C. R. Biol.*, 1930, 104, 1178.
514. COURRIER (R.). — Les hormones sexuelles femelles. *Réunion plénière Soc. Biol.*, 23 mai 1931, in *C. R. Biol.*, 1931, 107, 1367-1412.
515. COURRIER (R.). — Recherches sur la teneur en substance œstrogène des testicules normaux et ectopiques. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 1111.
516. COURRIER (R.). — L'antagonisme hormonal ovarien. *Algérie méd.*, 1935, 39, 57-62.
517. COURRIER (R.). — L'antagonisme hormonal ovarien. *Bull. Hist. appl.*, 1935, 12, 261-268.
518. COURRIER (R.) et GROS (G.). — Contribution à l'étude du cycle génital chez la Chatte. *C. R. Biol.*, 1932, 110, 51.
519. COURRIER (R.) et GROS (G.). — Crise génitale expérimentale chez la Chatte nouveau-née. *C. R. Biol.*, 1932, 110, 1021.
520. COURRIER (R.) et GROS (G.). — Données complémentaires sur le cycle génital de la Chatte. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 275.
521. COURRIER (R.) et GROS (G.). — Action de la folliculine chez le Singe mâle impubère. Apparition d'une peau sexuelle. *C. R. Biol.*, 1935, 118, 683.
522. COURRIER (R.) et GROS (G.). — Action de la folliculine chez le Singe mâle impubère. Modifications des annexes. *C. R. Biol.*, 1935, 118, 686.
523. COURRIER (R.) et GROS (G.). — Action de la folliculine chez la Chatte gestante. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 8.
524. COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur le mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 711.
525. COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur les gaines périvasculaires de la muqueuse utérine chez la Lapine. *C. R. Anat.*, 26^e réunion, Varsovie, 1931, 144-150.
526. COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Nouvelles recherches sur l'action de la folliculine chez la Lapine en phase lutéinique. *C. R. Biol.*, 1931, 107, 1547.

527. COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur la suspension expérimentale de la phase lutéinique. *C. R. Biol.*, 1932, 109, 877.
528. COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur l'avortement folliculinique chez la Lapine. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 675.
529. COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur l'existence de seuils différentiels endocriniens dans les réactions utérines de la phase lutéinique. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 607.
530. COURRIER (R.), KEHL (R.) et RAYNAUD (R.). — Neutralisation de l'hormone folliculaire chez la femelle gestante castrée. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 1103.
531. COURRIER (R.), KEHL (R.) et RAYNAUD (R.). — Existe-t-il un mécanisme neutralisant l'hormone folliculaire chez la femelle gestante castrée ? *C. R. Anat.*, 24^e Réunion, Bordeaux, 1929.
532. COURRIER (R.), KEHL (R.) et RAYNAUD (R.). — Action des extraits hypophysaire et folliculaire chez la Guenon impubère. *C. R. Biol.*, 1929, 101, 1093.
533. COURRIER (R.) et MASSE (R.). — Des rapports qui existent entre les hormones folliculaire et lutéinique. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 263.
534. COURRIER (R.) et MASSE (R.). — La folliculine ne peut suppléer l'hormone lutéinique. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 265.
535. COURRIER (R.) et POTVIN (P.). — Réaction utérine chez la Lapine castrée à l'injection de liquide folliculaire. *C. R. Biol.*, 1926, 94, 878.
536. COURRIER (R.) et RAYNAUD (R.). — Expériences d'antagonisme humoral ovarien réalisées avec l'étalon international de folliculine cristallisée. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 299.
537. COURRIER (R.) et RAYNAUD (R.). — Etude quantitative de l'avortement folliculinique provoqué, chez la Lapine, par l'hormone cristallisée. Réalisation d'un avortement partiel. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 1073.
538. COWARD (K., H.). — The influence of vitamine A deficiency on the oestrous cycle of the rat. *J. Physiol.*, 1929, 67, 26-32.
539. COWARD (K., H.) and BURN (J., H.). — The variation in the unit of the oestrus producing hormone. *J. Physiol.*, 1927, 63, 270-279.
540. COWARD (K., H.), MORGAN (B., E.) and DYER (F., J.). — The influence of vitamine A deficiency on the oestrous cycle of the rat. *J. Physiol.*, 1930, 69, 349-352.
541. CRAINICEANU (AL.). — Les effets vasculaires de la folliculine. *J. Physiol.*, 1932, 30, 305-319.
542. CRAINICEANU (AL.) et COPELMANN (L.). — Recherches expérimentales sur l'action antitoxique de la sécrétion interne de l'ovaire. *Rev. Gyn. Obst.*, 1935, 29, 754.
543. CRAINICEANU (AL.) et JONESCO (M.). — La folliculinothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle de la ménopause. *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 793-794.
544. CRAINICEANU (AL.) et MAVROMATI (L.). — L'antagonisme surrénal-ovarien. *C. R. Biol.*, 1932, 111, 194.
545. CRAINICEANU (AL.) et VANESCO (E.). — Les effets de la folliculine sur la circulation coronarienne. Recherches expérimentales. *Bull. Soc. Méd. Bucarest*, 1931, 13, 63-65.
546. CRAMER (H.). — Ovarium und Osteomalazie. *Münch. med. Woch.*, 1909, 56, 758-760.
547. CREW (F., A., E.). — Puberty and maturity. *Proc. Sex. Res.*, 3-19.
548. CREW (F., A., E.), MILLER (W., C.) and ANDERSON (J.). — A brief note on the diagnosis of equine pregnancy by biological test. *Vet. J.*, 1931, 70, 450-456.
549. CRISTOFOLETTI (R.). — Zur Pathogenese der Osteomalazie. *Gyn. Rdsch.*, 1911, 113, 169-201.
550. CRUZ-COKE (ED.). — Folliculine et acide clupanadonique. *C. R. Biol.*, 1930, 105, 251.

551. CSEPAI (K.), FORNET (A.) und PELLATHY (S.). — Ueber die Stellung des Ovarialhormones in der Hormonreihe. *Endokr.*, 1929, 3, 361-368.
552. CUBONI (E.). — Ueber eine einfache und schnelle chemischhormonale Schwangerschaftsreaktion. *Klin. Wochr.*, 1931, 13, 302-303.
553. CUBONI (E.). — Une réaction rapide pour le diagnostic de la gestation chez la Jument. *Bull. Acad. vét.*, 1935, 8, 414-419.
554. CULLEN (TH.). — Cancer of the uterus. New-York, D. Appleton and Co, 1900.
555. CUNNINGHAM (J., T.). — The influence of lactation on ovulation and oestrus. *Brit. med. J.*, 1930, 2, 516-517.
556. CURATRULO (E.) und TARRULLI (L.). — Einfluss der Abtragung der Eierstöcke auf den Stoffwechsel. *Zent. Gyn.*, 1895, 19, 555-557.
557. CURSHMANN (H.). — Zur Therapie endokrinbedingter Gelenkerkrankungen. *Fort. Ther.*, 1932, 8, 35-37.
558. CURTIS (A.). — Obstructive lesions of the uterus and their complications. *Surg., Gyn.*, 1935, 61, 930-940.
559. CURTIS (J., M.). — Comparizon of theelin and theelol with extracts of liquor folliculi. *Proc. Soc. Biol. Chem.*, avril 1932, in *J. biol. Chem.*, 1932, 97, LIV.
560. CURTIS (J., M.) and DOISY (E., A.). — The bioassay of theelol. *J. biol. Chem.*, 1931, 91, 647-651.
561. CURTIS (J., M.), MAC CORQUODALE (D., W.), THAYER (S., A.) and DOISY (E., A.). — A study of theelin prepared from human and mare urine and from theelol, with some remarks on the preparation of theelin from mare urine. *J. biol. Chem.*, 1934, 107, 191-205.
562. CUTLER (M.). — The cause of « painful breasts » and treatment by means of ovarian residue. *J. am. med. Ass.*, 1931, 96, 1201-1205.
563. CUYLER (W., K.). — Extraction of estrin from female urine after acidification with various acids. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 1352-1357.

D

564. DAHLBERG (G.). — Eine Theorie über den Uniovlationsmechanismus mit spezieller Berücksichtigung der hormonalen Wirkung des Folliculins. *Klin. Wochr.*, 1930, 1298-1301.
565. DAHLBERG (G.). — Follicular hormone and ovulation inhibition. *J. Obst.*, 1935, 42, 953-961.
566. DAHLBERG (G.) and ÅKESSON (S.). — A theory of the uniovulation mechanism and an experimental investigation on follicular fluid. *A. Obst.*, 1930, 10, 63-102, in *Ber. ges. Gyn.*, 1930, 18, 392.
567. DAHL-IVERSEN (E.). — Mastopathia cystica og dens behandling medo strin. *Ugesk. Laeg.*, 1935, 97, 1151-1153.
568. DALCHÉ (P.). — La puberté chez la Femme. Paris, Rueff, 1905.
569. DALCHÉ (P.). — Maladies de l'ovulation. Paris, Vigot, 1925.
570. DALSACE (J.) et GUILLAUMIN (CH., O.). — Influence de la castration ovarienne sur le métabolisme du calcium et du phosphore. *C. R. Biol.*, 1929, 93, 1209.
571. DAMM (P., R.). — Quantitative Hormonuntersuchungen im Harn von kastrierten Frauen. *Act. obst.*, 1934, 14, 115-130.
572. DAMM (P., R.). — Menstruation bei einer kastrierten Frau nach Behandlung mit Ovarienhormonen. *Zent. Gyn.*, 1934, 58, 1682-1686.
573. DAMM (P., R.). — Untersuchungen über Veränderungen in der Uteruschleimhaut bei Überdosierung mit Follikelhormon. *Act. obst.*, 1935, 15, 58-67.

574. DANFORTH (C., H.). — Genetic factors in the response of feather follicles to thyroxin and theelin. *J. exp. Zool.*, 1933, 65, 183-197.
575. DANFORTH (C., H.) and PRICE (J., B.). — Failure of theelin and thyroxine to affect plumage and eye color of the Blackbird. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 675-678.
576. DANIEL (C.) et CRAINICEANU (AL.). — Les effets vasculaires de la folliculine. *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 752-754.
577. DANIEL (C.), CRAINICEANU (AL.) et MAVROMATI (L.). — Recherches sur l'élimination de l'hormone ovarienne par l'urine chez la Femme en dehors de la gestation. *C. R. Biol.*, 1931, 106, 997.
578. DANIEL (C.), CRAINICEANU (AL.) et MAVROMATI (L.). — Recherches cliniques sur les effets de la folliculine sur la pression artérielle chez l'Homme. *C. R. Biol.*, 1931, 106, 997.
579. DANIEL (C.), CRAINICEANU (AL.) et MAVROMATI (L.). — Les effets de la folliculine sur la pression artérielle après paralysie du vague. *C. R. Biol.*, 1931, 106, 1000.
580. DANIEL (C.), NITZESCU (I., L.), SOIMARU (A.) et GEORGESCU (I., D.). — Recherches expérimentales sur la mobilité de la trompe utérine de la Femme (physiologie et pharmacodynamie). *C. R. Biol.*, 1935, 120, 54.
581. DANIELLI (J., F.), MARRIAN (G., F.) and HASLEWOOD (G., A., D.). — Further observation on surface films of oestrin derivatives and of pregnandiol. *Bioch. J.*, 1933, 27, 311-320.
582. DANTCHAKOFF (V.). — Sur les effets morphogénétiques de la folliculine dans l'ébauche testiculaire du Poulet. *C. R. Biol.*, 1935, 119, 1117.
583. DANTCHAKOFF (V.). — Sur l'inefficacité de l'hormone mâle à produire une inversion sexuelle sur les ébauches gonadiques femelles de Poulet et sur ses causes. *C. R. Biol.*, 1935, 119, 1120.
584. DANTCHAKOFF (V.). — Sur les effets morphogénétiques de la folliculine dans l'ébauche testiculaire stérile (gauche) d'un embryon de Poulet. *C. R. Biol.*, 1935, 119, 1406.
585. DANTCHAKOFF (V.). — Sur le mécanisme d'action de la folliculine dans un embryon mâle. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 980.
586. DANTCHAKOFF (V.). — Sur l'inversion sexuelle expérimentale de l'ébauche testiculaire chez l'embryon de Poulet. *C. R. Acad. Sc.*, 1935, 200, 1983.
587. DANTCHAKOFF (V.). — Sur les différences de sensibilité des récepteurs tissulaires envers la folliculine, à divers stades embryonnaires. *C. R. Acad. Sc.*, 1935, 201, 161.
588. DAVANZO (I.). — Calcio e funzione ovarica. *Riv. Gin.*, 1929, 8, 647-667, in *Ber. ges. Gyn.*, 1929, 16, 78.
589. DAVANZO (I.). — L'influence de l'ablation totale de l'utérus sur le cycle oestral des femelles des Rats. *Boll. Micrab.*, 1931, 3, 215-218.
590. DAVANZO (I.). — La modificazioni dell'epitelio vaginale della donna durante il ciclo mestruale. *Riv. Gin.*, 1931, 13, 50-63, in *Ber. ges. Physiol.*, 1932, 66, 112.
591. DAVID (J., C.). — The action of oestrin on the oxygen consumption of the uteri of mice. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1931, 43, 1-12.
592. DAVID (K.). — Reduziertes Follikelhormon Menformon. *Act. neerl.*, 1933, 3, 160-162.
593. DAVID (K.). — Ueber die Reduktion der Brunsthormone. *Act. neerl.*, 1934, 4, 63-64.
594. DAVID (K.). — Eine charakterische Farbreaktion der Marrian-Kristalle (Trihydroxoestrin). *Act. neerl.*, 1934, 4, 64-65.
595. DAVID (K.), DINGEMANSE (E.), FREUD (J.) und LAQUEUR (E.). — Ueber kristallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. *Z. physiol. Chem.*, 1935, 233, 281-282.

- 596.** DAVID (K.), FREUD (J.) and JONGH (S., E. DE). — Condition of hypertrophy of seminal vesicles in rats. II. The effects of derivatives of oestrone (menformon). *Bioch. J.*, 1934, 28, 1360-1367.
- 597.** DAVID (K.) and JONGH (S., E. DE). — Some biological properties of equiline. *Bioch. J.*, 1935, 29, 371-377.
- 598.** DAVID (K.), JONGH (S., E. DE) and LAQUEUR (E.). — Beiträge zur Chemie und Biologie des Dihydrofollikelhormone (dihydromenformon) und einiger seiner Ester. *A. i. Pharmac.*, 1935, 51, 137-158.
- 599.** DAVIS (M., E.) and HARTMAN (C., G.). — Changes in vaginal epithelium during pregnancy in relation to the vaginal cycle. *J. am. med. Ass.*, 1935, 104, 279-284.
- 600.** DEANESLY (R.). — A study of the adrenal cortex in the mouse and its relation to the gonads. *Proc. Roy. Soc.*, 1928 (B), 103, 523-546.
- 601.** DEANESLY (R.). — The effects of oestrin on the pseudo-pregnant mouse. *J. Physiol.*, 1931, 72, 62-73.
- 602.** DEANESLY (R.) and PARKES (A., S.). — The effect of hysterectomy on the oestrous cycle of the ferret. *J. Physiol.*, 1933, 78, 80-84.
- 603.** DEANESLY (R.) and PARKES (A., S.). — Note on the subcutaneous absorption of oils by rats and mice with special reference to the assay of oestrin. *J. Physiol.*, 1933, 78, 155-160.
- 604.** DEANESLY (R.) and PARKES (A., S.). — Size changes in the seminal vesicle of the mouse during development and after castration. *J. Physiol.*, 1933, 78, 442-450.
- 605.** DEANESLY (R.) and PARKES (A., S.). — The reproductive processes of certain mammals. Part IV and V. Part IV. The oestrous cycle of the gray squirrel. *Phil. Trans. R. Soc.*, 1933, 222, 47-78.
- 606.** DELFINI (C.) e PIGHINI (G.). — L'ormonizzazione sessuale col liquor folliculi per via gastrica. *Polic.*, 1932, 39, 1425-1428.
- 607.** DEMOLE (V.). — Résorption du principe œstrogène par voie buccale. *A. i. Pharmac.*, 1932, 43, 1-9.
- 608.** DEPAUL (J.) et GUÉNIOT (A.). — Art. Menstruation, in *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales* de DECHAMBRE, 1847.
- 609.** DESAUX (A.) et GUILLAUMIN (CH., O.). — Utilisation de l'examen séro-interférométrique de Hirsch en gynécologie. Quelques données expérimentales. *C. R. Gyn.*, 1933, 3, 191-199.
- 610.** DESAUX (A.) et GUILLAUMIN (CH., O.). — Variations des résultats interférométriques (méthode de Hirsch) au cours du cycle menstruel. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 751.
- 611.** DESAUX (A.) et GUILLAUMIN (CH., O.). — Variations des résultats interférométriques au cours du cycle menstruel. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 1373.
- 612.** DESCLIN (L.). — A propos du déterminisme de la mucification vaginale chez le Cobaye. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 439.
- 613.** DESCLIN (L.). — Action de fortes doses d'hormone folliculaire sur la structure de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse chez le Rat blanc. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 526.
- 614.** DEULOFEU (V.) und FERRARI (J.). — Krystallisiertes α -Follikelhormon aus Hengstharnd. *Z. physiol. Chem.*, 1934, 224, 192-194. Cf. : Crystallin oestrus producing hormone from stallion urine. *Nature*, 1934, 133, 835.
- 615.** DEULOFEU (V.) et FERRARI (J.). — Isolement de l' α -folliculine dans l'urine de Cheval. *C. R. Biol.*, 1935, 118, 588.
- 616.** DICKENS (F., E., C.), DODDS (E., L.) and WRIGHT (S.). — Observations upon the preparation and standardisation of the ovarian hormone. *Bioch. J.*, 1925, 19, 853-859.

617. DICKINSON (R., L.). — The « safe period » as a birth control measure. A study and evaluation of available data. *Am. J. Obst.* 1927, 14, 718-730.
618. DIERKS (K.). — Der normale Zyklus der menschlichen Vaginalschleimhaut. *A. Gyn.*, 1927, 130, 46-69.
619. DIERKS (K.). — Experimentelle Untersuchungen am menschlicher Vaginalschleimhaut. *A. Gyn.*, 1929, 138, 111-130.
620. DINGEMANSE (E.). — On crystalline menformon, the method of its production, its biological properties and its isolation from the male hormone. *Proc. Sex. Res.*, 374-377.
621. DINGEMANSE (E.). — Ueber die Zunahme des Gehalts an Follikelhormon (Menformon) im Urin beim Stehen. *Act. neerl.*, 1932, 2, 12.
622. DINGEMANSE (E.) und BORCHARDT (E.). — Der Einfluss von Menformonbehandlung auf die Ausscheidung von männlichen Hormon in Urin. *Act. neerl.*, 1935, 5, 94-97.
623. DINGEMANSE (E.), FREUD (J.), JONGH (S., E. DE) und LAQUEUR (E.). — Ueber das Vorkommen von hohen Mengen weiblichen (sexual) Hormons Menformon im Blut Krebskranken (Männern). *A. Gyn.*, 1930, 141, 225-227.
624. DINGEMANSE (E.), FREUD (J.), KOBER (S.), LAQUEUR (E.), LUCHS (A.) und MUNCH (A., W., P.). — Zur Trennung des männlichen (Sexual-) hormons vom weiblichen (Menformon). *Bioch. Z.*, 1931, 231, 1-5.
625. DINGEMANSE (E.) und JONGH (S., E. DE). — Enthält Follikelsaft ausser Menformon eine Substanz die den Stoffwechsel beeinflusst? *Act. neerl.*, 1933, 3, 79-81.
626. DINGEMANSE (E.) und JONGH (S., E. DE). — Der Einfluss von Hormonen auf die geschlossene Vagina. *Act. neerl.*, 1935, 5, 27.
627. DINGEMANSE (E.), JONGH (S., E. DE), KOBER (S.) und LAQUEUR (E.). — Ueber kristallinischer Menformon. *Dtsch. Med. Woch.*, 1930, 56, 301-304.
628. DINGEMANSE (E.), KOBER (S.), REERINK (E., H.) und WIJK (A. VAN). — Absorptions spectrum von Menformonkrystallisation verschiedener Herkunft. *Bioch. Z.*, 1931, 240, 265-267.
629. DINGEMANSE (E.) et LAQUEUR (E.). — L'existence de la menformone dans le règne animal et le règne végétal dans les circonstances différentes. Contribution à l'activité vitale de la menformone. *A. neerl. Physiol.*, 1928, 14, 271-276.
630. DIRSCHERL (W.) und HANUSCH (F.). — Die Dehydrierung des Equilins zu Equilenin. *Z. physiol. Chem.*, 1935, 233, 13-28.
631. DIRSCHERL (W.) und HANUSCH (F.). — Zur Kenntniss des Equilins und Equilenins. II. Mitteilung über Sexualhormone. *Z. physiol. Chem.*, 1935, 233, 28-33.
632. DISSELHORST (R.). — Ausführapparat und Anhangsdrüsen der männlichen Geschlechtsorgane. Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere. Iéna, G. Fischer, 1904, t. IV, p. 266.
633. DIXON (T., F.). — The influence of ovarian and anterior pituitary hormones on calcium metabolism. *Bioch. J.*, 1933, 27, 410-418.
634. DOBROVOÏSKAÏA-ZAVADSKAÏA (N.) et ZEPHIROFF (P.). — Sur une substance isolée de l'adéno-carcinome de la mamelle de Souris, capable d'activer la croissance et d'avancer le développement génital des Rats blancs. *C. R. Acad. Sc.*, 1934, 198, 1950.
635. DODDS (E., C.). — The clinical importance of sex hormones. *Am. J. Obst.*, 1931, 22, 520-531.
636. DODDS (E., C.). — Oestrus producing hormones. *Brit. med. J.*, 1934, 2, 1187-1189.
637. DODDS (E., C.). — The hormones and their chemical relations. *Lancet*, 1934, 222, 931-935.

638. DODDS (E., C.) and COOK (J., W.). — Discussion of the chemical constitution of oestrin. *Chem. Ind.*, 1933, 52, 287.
639. DODDS (E., C.), GREENWOOD (A. W.) and GALLIMORE (E., J.). — Note on a water soluble active principle isolated from the mammalian testis and urine, and its relation to oestrin. *Lancet*, 1930, 218, 683-685.
640. DODDS (E., C.) and ROBERTSON (J., D.). — Clinical experiments with oestrin. *Lancet*, 1930, 218, 1390-1393.
641. DÖDERLEIN (G.). — Die Fortpflanzungsfähigkeit künstliche hyperthyreoïdierter Meerschweinchen. *Beit. path. Anat.*, 1929, 83, 92-110.
642. DOHRN (M.). — Ueber die Funktion des Ovariums. *Z. Geb.*, 1926-27, 90, 362-394.
643. DOHRN (M.). — Ist der Allen-Doisy Test spezifisch für das weibliche Sexualhormon? *Klin. Woch.*, 1927, 6, 359-360.
644. DOHRN (M.) und FAURE (W.). — Ausscheidung des Weiblichen Sexualhormons. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 943.
645. DOHRN (M.), FAURE (W.), POLL (H.) und BLOTEVOGEL (W.). — Tokokinine, Stoffe mit Sexualhormonartigen Wirkung aus Pflanzenzellen. *Med. Klin.*, 1926, 22, 1397-1399.
646. DOHRN (M.) und HOHLWEG (W.). — Hormonale Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. *Proc. Sex. Res.*, 436-442.
647. DOHRN (M.) and HOHLWEG (W.). — Swelling of external genitalia in castrated female baboons after oral and hypodermic treatment with female follicular sex hormone (progynon). *J. Lab.*, 1933, 18, 926-932.
648. DOHRN (M.), HOHLWEG (W.) und SCHOELLER (W.). — Die Erzeugung von weiblichen Sexualödemem beim Pavianmännchen durch Follikelhormon. *A. exper. Path.*, 1933, 172, 261-266.
649. DOISY (E., A.), CURTIS (J., M.) and COLLIER (W., D.). — Effect of theelin upon the developing ovary of the rat. *Proc. Soc. Biol.*, 1931, 28, 885-887.
650. DOISY (E., A.), Mc CORQUODALE (C., W.) and THAYER (S., A.). — On the purification and constitution of theelol. *J. biol. Chem.*, 1933, 99, 327-334.
651. DOISY (E., A.), RALLS (J., O.), ALLEN (E.) and JOHNSTON (C., G.). — The extraction and some properties of an ovarian hormone. *J. biol. Chem.*, 1924, 61, 711-727.
652. DOISY (E., A.), RALLS (J. O.) and JORDAN (C., N.). — Some chemical and physiological properties of the hormon of the liquor folliculi. *Endocr.*, 1926, 10, 273-285.
653. DOISY (E., A.) and THAYER (S., A.). — The preparation of theelol. *J. biol. Chem.*, 1931, 91, 641-645.
654. DOISY (E., A.), THAYER (S., A.), LEVIN (L.) and CURTIS (J., M.). — A new tri-atomic alcohol from the urine of pregnant women. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 28, 88-90.
655. DOISY (E., A.), VELER (C., D.) and THAYER (S., A.). — Folliculin from urine of pregnant women. *Abstr. Physiol. Congr.*, in *Am. J. Physiol.*, 1929, 90, 329.
656. DOISY (E., A.), VELER (C., D.) and THAYER (S., A.). — The preparation of the crystalline ovarian hormone from the urine of pregnant women. *J. biol. Chem.*, 1930, 86, 499-510.
657. DOLÉREIS (J., A.). — Métrites et fausses métrites. Paris, Maloine, 1902.
658. DONNET (V.). — Existe-t-il une substance ocytotique spécifique dans le sang de la Femme en travail? *C. R. Biol.*, 1934, 116, 1042.
659. DORFMAN (R. I.), GALLAGHER (T., F.) and KOCH (F., C.). — The nature of the estrogenic substance in human male urine and bull testis. *Endocr.*, 1935, 19, 33-41.

660. DOUAY (E.). — Traitement chirurgical de l'ovaire sclérokystique. Réaction de l'ovaire (Opération de Walther), *Rev. Gyn. Obst.*, 1935, 30, 868-870.
661. DRAGSTEADT (L., R.), PHILIPP (K.) and SUDAN (A., C.). — Exciting factors in experimental tetany in dogs. *Am. J. Physiol.*, 1923, 65, 503-511.
662. DRIES (D., G.) and FORD (F., A.). — The study of the effects of Roentgen rays on the estrual cycle and the ovaries of the white rat. *Surg., Gyn.*, 1932, 55, 596-606.
663. DRUCKREY (H.). — Der Einfluss von Veränderungen im Gleichgewicht der Sexualhormone auf Blutgerinnung und Blutverhältnisse. *Endokr.*, 1933, 12, 1-17.
664. DUGUËS (A.). — Traité de physiologie comparée de l'Homme et des animaux. T. III, Paris et Montpellier, chez l'auteur, 1838.
665. DULZETTO (F.). — Modificazioni dell'ovario dei ratti albini trattati con estratti tiroidei. *A. Biol.*, 1930, 40, 227-245.
666. DUNCAN (MAT.), d'après MARSHALL [1587].
667. DUNN (C., W.). — The use of standardized follicular sex hormone (Progynon) in nervous and mental disorders associated with an hypoovarian state. *Clin. Med. Surg.*, 1934, 41, 255-259, in *J. ment. Sc.*, 1935, 81, 232.
668. DUNN (C., W.). — Hormonic induction of menstruation in amenorrheas of from three months to nine years duration. *Am. J. Obst.*, 1935, 30, 186-191.
669. DURRANT (E., P.). — The effect of ovarian extract feeding on the activity of ovariectomized white rats. *Endocr.*, 1925, 9, 221-228.
670. DURRANT (E., P.). — Effect of ovarian extracts on voluntary activity of white rat. *Am. J. Physiol.*, 1930, 93, 645-646.
671. DURRANT (E., P.) and ROSENFELD (S.). — Activity of the isolated uterus and its relation to the oestrous cycle in the albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1931, 98, 153-155.
672. DUSCHINSKY (R.) et LEDERER (E.). — Isolement de la folliculine et de l'équilénine par l'adsorption chromatographique. *Bull. Chim. biol.*, 1935, 17, 1534-1539.
673. DUVAL (J.). — Des hermaphrodites, accouchements des femmes et traitement qu'il est requis pour les relever en santé et bien élever leurs enfants. Rouen, David Geoffroy, 1612; cf. p. 201.
674. DUVOIR (M.), POLLET (L.) et CACHIN (M.). — Diabète insipide suivi de diabète sucré avec coma. Influence des grossesses sur la polyurie. Traitement par la folliculine. *Bull. méd. Hôp.*, 1932, 48, 1444-1450.

E

675. EBHARDT (K.). — Untersuchungen über den Einfluss des Ovarialhormons auf den Genitalapparat und die Mamma. *Monat. Geburtsh.*, 1928, 79, 223-236.
676. ECKSTEIN (E.) and GRAFE (E.). — Weitere Untersuchungen über Luxuskonsumtion und ihre Entstehung. *Z. physiol. Chem.*, 1919, 107, 73-151.
677. EDWARDS (D.). — The excretion of estrin during pregnancy. *Am. J. Obst.*, 1932, 23, 694-697.
678. EHRRHARDT (K.) und KUEHN (K.). — Eine bisher unbekannte biologische Wirkung des weiblichen Sexualhormon (Künstliches Wachstum der Legeröhre bei Bitterlingen). *Monat. Geburtsh.*, 1933, 94, 1-4 et 64.
679. EHRRHARDT (K.) und KUEHN (K.). — Weitere Untersuchungen über künstliches (hormonales) Wachstum der Legeröhre bei weiblichen Bitterlingen. *Endokr.*, 1934-35, 15, 1-14.
680. EHRRHARDT (K.) und KUEHN (K.). — Weitere Untersuchungen über künstliches (hormonales) Wachstum der Legeröhre bei weiblichen Bitterlingen. *Zent. Gyn.* 1934, 58, 2834-2842.

681. EHRHARDT (K.) und MAYES (B., T.). — Beiträge zum Hormongehalt des menschlichen und tierischen Hypophysenvorderlappens. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 2949-2952.
682. ELDEN (C., A.). — Method of separating anterior pituitarylike hormone from urine of pregnant woman. *J. biol. Chem.*, 1933, 101, 1-9.
683. ELDEN (C., A.). — Oestrin and progestin content of the corpus luteum of the sow. *Proc. Soc. Biol.*, 1934-35, 32, 515-516.
684. ELEK (L.). — Hormonale Einflüsse auf die Blutzuckerregulation. *Z. exp. Med.*, 1932, 85, 227-234.
685. ELLIOT (T., R.). — Some results of excision of the adrenal glands. *J. Physiol.*, 1915, 49, 38-53.
686. ELLISON (E., T.) and WOLFE (J., M.). — The effect of castration on the anterior hypophysis of the female rat. *Endocr.*, 1934, 18, 555-575.
687. ELTERICH (T., O.). — Analysis of the syndrome of precocious menstruation *Penn. J.*, 1931, 34, 629; d'après MAZER et GOLDSTEIN [1616].
688. EMERY (F., E.). — Oestrus following the removal of one ovary. *Science*, 1930, 71, 388-389.
689. EMERY (F., E.). — Changes in the ovary and the oestrus cycle following the removal of one ovary in albino rats. *Physiol. Zool.*, 1931, 4, 101-110, in *Ber wiss. Biol.*, 1931, 18, 135.
690. EMERY (F., E.). — The anterior pituitary sex hormone in the blood and urine of rats. *Am. J. Physiol.*, 1932, 101, 246-250.
691. EMERY (F., E.). — The hypertrophy of the ovary in relation to the ovarian hormone. *Proceed. am. physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1933, 105, 30-31.
692. EMERY (F., E.). — The anterior pituitary sex hormon in relation to the prolongation of estrous cycles and the production of a refractory condition to theelin. *Anat. Rec.*, 1933, 57, 315-322.
693. EMERY (F., E.) and SCHWABE (E., L.). — Duration of estrus in ovariectomized and adrenal ovariectomized rats before and after theelin. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 910-913.
694. EMMANUEL (S.). — Effet de l'implantation intrapéritonéale d'hypophyse de rats castrés avant la puberté. *C. R. Biol.*, 1931, 106, 571.
695. ENG (H.). — Resorption und Ausscheidung des Follikulins im menschlichen Organismus. *Bioch. Z.*, 1934, 271, 370-377.
696. ENG (H.). — Resorption und Ausscheidung des Follikulins im menschlichen Organismus. II. Zur Kenntnis der Follikulinausscheidung in Harn und Fäzes normaler Männer. *Bioch. Z.*, 1934, 274, 208-211.
697. ENG (H.). — Wirkung von Nebennierenrindenextrakt auf die Genitalen infantiler Tiere. Zur Kenntnis des Wechselspiels zwischen Keimdrüsen und anderen endokrinen Organen. *Zent. Gyn.*, 1934, 58, 2846-2848.
698. ENG (H.). — Zur Kenntnis des Wechselspiels zwischen Keimdrüsen und anderen endokrinen Organen über die Ausscheidung von Sexualhormonen bei einer Frau mit Nebenniereninsuffizienz. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 6-7.
699. ENGEL (P.). — Ueber das Auftreten von Menformen im Blute männlicher Hunde nach Radium-Bestrahlung. *Wien. klin. Woch.*, 1931, 44, 671-675.
700. ENGEL (P.). — Ueber den Menformongehalt des Blutes männlichen Tumormäuse. *Z. Krebsf.*, 1931, 34, 658-660.
701. ENGEL (P.). — Ueber das Vorkommen einer wasserlöslichen, Allen-Doisy Test gebenden Substanz im menschlichen Blute. *Wien. klin. Woch.*, 1934, 47, 847-848.
702. ENGEL (P.). — Untersuchungen über die Wirkung der Zirbeldrüse. *Z. exp. Med.*, 1934, 93, 69-78.

703. ENGEL (P.). — Ueber die Veränderungen der Nagerscheide durch Zirbel-extrakte. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 830-831.
704. ENGELHART (E.). — Ueber den antagonischen Einfluss des Schilddrüsenhormons auf das corpus luteum und des Follikelhormons auf den Scheimswangeren-uterus. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 1066-1070.
705. ENGLE (E. T.). — The role of the anterior pituitary on compensatory ovarian hypertrophy. *Anat. Rec.* 1928, 37, 275-286.
706. ENGLE (E., T.). — The effect of dally transplants of the anterior lobe from gonadectomized rats on immature test animals. *Am. J. Physiol.*, 1929, 88, 101-106.
707. ENGLE (E., T.). — The pituitary gonadal relationship and the problem of precocious sexual maturity. *Endocr.*, 1931, 15, 405-420.
708. ENGLE (E., T.). — Uterus bleeding of interval type in Macacus monkey during injections of extracts of pregnancy urine. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 1224-1225.
709. ENGLE (E., T.) and SMITH (P., E.). — Some uterine effects obtained in female monkeys during continued oestrin administration with especial reference to the cervix uteri. *Anat. Rec.*, 1935, 61, 471-481.
710. ENGLE (E., T.), SMITH (P., E.) and SHELESNYAK (M., C.). — The role of estrin and grogestin in experimental menstruation, with especial reference to the complete ovulatory cycle in monkeys and human beings. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 787-797.
711. EPSTEIN (A., A.) and LANDE (H.). — The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism. *A. int. Med.*, 1922, 30, 563-577.
712. ERDHEIM (J.) and STUMME (E.). — Ueber die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. *Bei. Path.*, 1909, 46, 1-132.
713. ESIASCHWILL (I., N.). — Der Einfluss des Sexualhormon auf die Nebennierenrinde (Experimentelle morphologische Untersuchung). *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 2741-2746.
714. ESSEN-MOELLER (E.). — Doppelzeitige Ovariectomie in Anfange der Schwangerschaft aus getrogenes Kind. *Zent. Gyn.*, 1904, 28, 869-870.
715. ESTES (A., M.) and BURGE (W., E.). — The increase in sugar metabolism produced by the ovarian hormone. *Am. J. Obst.*, 1929, 15, 847-848.
716. ETTMÜLLER (M.). — Pratique médicale spéciale. Lyon, Thomas Amaubry, 1691; cf., pp. 286-287.
717. EULER (H. VON), HELLSTROM (H.), PULKI (L.) und BURSTRÖM. — Hormone and growth substance A. *Kem.*, 1932, 11 B, 5, in *Chem. Abstr.*, 1933, 27, 1656.
718. EULER (H. VON) and ZONDEK (B.). — Follikulin und Pflanzen. Versuche an Hyacinthen und an Hefe. *Bioch. Z.*, 1934, 271, 64-73.
719. EVANS (H., M.). — The effects of inadequate vitamin A on the sexual physiology of the female. *J. biol. Chem.*, 1928, 77, 651-654.
720. EVANS (H., M.) and BISHOP (K., S.). — On the relations between fertility and nutrition. II. The ovulation rythm in the rat on inadequate nutritional regimes. *J. met. Res.*, 1922, 1, 335-356.
721. EVANS (H., M.) and BISHOP (K., S.). — On an invariable and characteristic disturbance of reproductive function in animals reared on a diet poor in fat soluble vitamin A. *Proc. Am. ass. Anat.*, in *Anat. Rec.*, 1922, 23, 17.
722. EVANS (H., M.) and BURR (S., O.). — Increased efficacy of subcutaneous when compared with intra-peritoneal administration of the ovarian hormone. *Am. J. Physiol.*, 1926, 77, 518-521.
723. EVANS (H., M.) and COLE (H., H.). — The œstrous cycle of the dog. I The vaginal smear. *Cornell Vet.*, 1928, 18, 352. II Coincident changes in the genital organs, id., 357, in *Jahr. vet.*, 1928, 48, 74.
724. EVANS (H., M.) and COLE (H., H.). — An introduction to the study of the oestrous cycle in the dog. *Mem. Univ. Cal.*, 1931, 9, 65.

- 725.** EVANS (H., M.) and LONG (J., A.). — The effect of thyroïdectomy on the oestrous cycle of the rat. *Proc. am. Ass. Anat.*, in *Anat. Rec.*, 1921, 21, 61.
- 726.** EVANS (H., M.) and SIMPSON (M., E.). — Antagonism of growth and sex hormones of the anterior hypophysis. *J. am. med. Ass.*, 1928, 91, 1337-1338.
- 727.** EVANS (H., M.) and SIMPSON (M., E.). — A comparison of anterior hypophyseal implants from normal and gonadectomized animals with reference to their capacity to stimulate the immature ovary. *Am. J. Physiol.*, 1929, 89, 371-374.
- 728.** EVANS (H., M.) and SIMPSON (M., E.). — A sex difference in the hormone content of the anterior hypophysis of the rat. *Am. J. Physiol.*, 1929, 89, 375-378.
- 729.** EVANS (H., M.) and SIMPSON (M., E.). — The effect of pregnancy on anterior hypophysis of the rat and cow as judged by the capacity of implants to produce precocious maturity. *Am. J. Physiol.*, 1929, 89, 379-387.
- 730.** EVANS (H., M.) and SWEZY (O.). — The uterus-ovary relationship and its bearing on the time of ovulation on primates. *Am. J. Physiol.*, 1931, 96, 628-639.
- 731.** EVANS (H., M.) and SWEZY (O.). — Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult mammalian. *Mem. Univ. Cal.*, 1931, 9, 119, in *Endocr.*, 1932, 16, 305.

F

- 732.** FABRE (M.). — Benzoate de folliculine et réactivation des ovaires. *C. R. Gyn.*, 1934, 4, 204-205.
- 733.** FABRE (M.). — A propos de la réactivation de la fonction ovarienne par le benzoate de folliculine. *C. R. Gyn.*, 1935, 5, 142-146.
- 734.** FAMIANI (V.). — Azione de liquido folliculare e comparsa dei segni di calore nella cavia. *A. Fisiol.*, 1935, 33, 373-389.
- 735.** FAUVET (F.). — Ueber die Bedeutung des Hypophysenhinterlappenhormon für das Eintreten der Laktation. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 757-761.
- 736.** FECHT (K., E.). — Ueber die Behandlung von Eierstocksstörungen mit Oestruszyl. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 2670-2671.
- 737.** FEE (A.), MARRIAN (G., F.) and PARKES (A., S.). — The significance of the occurrence of oestrin in male urine. *J. Physiol.*, 1929, 67, 377-381.
- 738.** FEKETE (L.). — Der Effekt der Uterusexstirpation auf die Ovarien. *T. Vét.*, Budapest, 1932, in *Endokr.*, 1934, 15, 101.
- 739.** FELLNER (O., O.). — Ueber die Thätigkeit des Ovarium in der Schwangerschaft. *A. Gyn.*, 1909, 87, 318-349.
- 740.** FELLNER (O., O.). — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Gewebeextrakten aus das Plazenta und der weiblichen Sexualorganen auf das Genitale. *A. Gyn.*, 1913, 100, 641-649.
- 741.** FELLNER (O., O.). — Ueber die Wirkung des Placentas- und Hodenlipoids auf männlichen und weiblichen Sexualorgane. *Pflüger's A.*, 1921, 189, 199-214.
- 742.** FELLNER (O., O.). — Krebs, Eierstocke und Placenta. *A. Gyn.*, 1925, 124, 771-801.
- 743.** FELLNER (O., O.). — Ueber das Vorkommen des femininen Sexuallipoids in den Vogeleiern und den Eierstöcken der Fische. *Klin. Woch.*, 1925, 4, 1651-1652.
- 744.** FELLNER (O., O.). — Zuckerstoffwechsel Sexualorgane und Insulin. *Med. Klin.*, 1926, 22, 1886.
- 745.** FELLNER (O., O.). — Die Wirkung des Feminin auf das Ei. *Med. Klin.*, 1927, 23, 1475-1477.
- 746.** FELLNER (O., O.). — Die Wirkung des Feminin auf das Ei. *Wien. klin. Woch.*, 1927, 40, 767.

747. FELLNER (O., O.). — Weitere Erfahrungen über die Wirkung des Menformons auf die Brustdrüse. Erwiderung auf den gleichnamigen Aufsätze von Laqueur, Borchardt, Dingemans und de Jongh in n° 12 dieser Wochenschrift. *Dtsch. med. Woch.*, 1928, 54, 923.

748. FELLNER (O., O.). — Die hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkorpus. Bemerkungen zu dem gleichnamigen Aufsatz von Prof. Haberlandt im Heft 16 der W. kl. W. *Wien. klin. Woch.*, 1928, 41, 741, cf. HABERLANDT [972].

749. FELLNER (O., O.). — Zur Theorie den Milchsekretion. *Klin. Woch.*, 1931, 10, 1165-1167.

750. FELLNER (O., O.). — Die Keimdrüsen und das Blastomwachstum. Bemerkungen zu den gleichnamigen Aufsatz von Brüda in Jg. 1931, 5, 1543 dieser Wochenschrift. *Klin. Woch.*, 1931, 10, 1956.

751. FELLNER (O., O.). — Schollenbildung, Brunst und Menstruation. *A. Gyn.*, 1932, 148, 287-350.

752. FELLNER (O., O.). — Ueber die Beeinflussung der sekundären Geschlechtsmerkmale. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 447-449.

753. FELLNER (O., O.). — Trennung des männlichen vom weiblichen Sexualhormon. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 1374.

754. FELLNER (O., O.). — Hormone und aussere Geschlechtorgane. *Endokr.*, 1935, 15, 232-244.

755. FELLNER (O., O.). — Gibt es einen Antagonismus der Sexualhormone? *Zeit. exp. Med.*, 1935, 95, 373-377.

756. FELS (E.). — Untersuchungen über das Ovarialhormon im Blute gravidier und nicht gravidier. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 2349-2352.

757. FELS (E.). — Die Sexualhormone im Blute. *A. Gyn.*, 1927, 130, 606-625.

758. FELS (E.). — Untersuchungen über das Ovarialhormon im Blute gravidier und nicht gravidier. Erwiderung auf die Bemerkung von R. T. Frank in Jg 6, Nr 27, 5, 1288 dieser Zeitschrift. *Klin. Woch.*, 1927, 6, 1806.

759. FELS (E.). — Wirkung und Lokalisation der weiblichen Sexualhormone. *Verh. Pharmak. Gesell.*, in *A. exper. Path.*, 1928, 128, 88-89.

760. FELS (E.). — Experimentelle Studien an Parabiose-Tieren. Ueber Physiologie und Biologie der Sexualhormone. *A. Gyn.*, 1929, 138, 16-76.

761. FELS (E.). — Zur Biologie des Chorionepithelioms. *Zent. Gyn.*, 1929, 53, 466-468.

762. FELS (E.). — Ueber den Wirkungsmechanismus des Hypophysenvorderlappenhormons. *A. Gyn.*, 1930, 141, 3-11.

763. FELS (E.). — Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Teers auf die Mausenvagina. *Z. Geb.*, 1931, 100, 70-84.

764. FELS (E.). — Hypophysentumour und Hormonausscheidung. Ein Beitrag zur Frage nach der Produktionsstätte der Gonadotropen Hormone in der Hypophyse. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 504-505.

765. FELS (E.). — Das corpus luteum Hormon und seine Reindarstellung. *A. Gyn.*, 1934, 158, 364-392.

766. FELS (E.). — Etudes sur l'hormone du corps jaune. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 730.

767. FELS (E.). — Zur Testierung und Aktivierung der corpus luteum Hormone Luteosteron C und D. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 2420-2427.

768. FELS (E.) und FRAENKEL (L.). — Corpus luteum und Sexualhormon. *Z. exp. Med.*, 1929, 68, 172-184.

769. FELS (E.), SLOTTA (K., H.) und RUSCHIG (H.). — Die Reindarstellung der Hormone aus dem corpus luteum. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 1207-1208.

- 770.** FERNHOLZ (E.). — Die Darstellung des corpus luteum-Hormons aus Stigmasterin. *Ber. chem. G.*, 1934, 67, 2027-2031.
- 771.** FERNHOLZ (E.). — Die Konstitution des Oxyacetons $C^{21}H^{34}O^2$ aus Corpus luteum. *Z. physiol. Chem.*, 1934, 230, 185-189.
- 772.** FERRARI (J.). — L'interférométrie en gynécologie. *C. R. Gyn.*, 1934, 4, 9-15.
- 773.** FEVOLD (H., L.), HISAW (F., L.) and GREEP (R.). — Effect of oestrin on the activity of the anterior lobe of the pituitary. *Am. J. Physiol.*, 1935, 114, 508-513.
- 774.** FEVOLD (H., L.), HISAW (F., L.) and LEONARD (S., L.). — The gonad stimulating and the luteinizing hormones of the anterior lobe of the hypophysis. *Am. J. Physiol.*, 1931, 97, 291-301.
- 775.** FEVOLD (H., L.), HISAW (F., L.) and MEYER (R., K.). — The relaxative hormone of the corpus luteum. Its purification and concentration. *J. am. chem. Soc.*, 1930, 52, 3340-3348.
- 776.** FEVOLD (H., L.), HISAW (F., L.) and MEYER (R., K.). — Isolation of the relaxative hormone of the corpus luteum. *Proc. Soc. Biol.*, 1929-1930, 27, 604-606.
- 777.** FICHERA (G.). — Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire, consécutive à la castration. *A. ital. Biol.*, 1905, 43, 405-426.
- 778.** FIESSINGER (N.). — Endocrinologie. *Collection des initiations médicales*, Paris, Masson, 1935.
- 779.** FINOT (A.). — Menstruation et fécondation. *T. Méd.*, Paris, 1910-1911.
- 780.** FIRESTONE (F.). — Estrogen, a new sex hormone ; its clinical use, with case reports. *Endocr.*, 1928, 12, 151-156.
- 781.** FIROR (W., M.) and GROLLMANN (A.). — Studies on the adrenal. I. Adrenalectomy in mammal with particular reference to the white rat (*Mus norvegicus*). *Am. J. Physiol.*, 1932, 103, 686-698.
- 782.** FISHER (M.). — Ovarian therapy in vaso-motor and nervous disturbances of the menopause. *Irish J. med. Sc.*, 1933, 6, 478-482.
- 783.** FLATEAU (S.). — Ueber Ovariectomie während der Schwangerschaft. *A. Gyn.*, 1907, 82, 452-471.
- 784.** FLEISCHMANN (W.) und KANN (S.). — Ueber eine Funktion des weiblichen Sexualhormons bei Fischen (Wachstum der Legeröhre des Bitterlings). *Pflüger's A.*, 1932, 230, 662-667.
- 785.** FLEISCHMANN (W.) und KANN (S.). — Ueber das Wachstum der Legeröhre des Bitterlings unter dem Einfluss des weiblichen Sexualhormons. II. *Pflüger's A.*, 1934, 235, 130-135.
- 786.** FLEISCHMANN (W.) und KANN (S.). — Zur Frage der Spezifität des Legeröhrentestes für Follikelhormon. Zugleich Bemerkung zu der Arbeit von E. Glaser und O. Haempel in dieser Wochenschrift, 1933, 1491. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 644.
- 787.** FLIES (W.). — Ueber Dysmenorrhoe und Wehenschmerz. *Verhandlungen der Kongress für innere Medizin*, in *Z. Geb.*, 1893, 36, 356-371.
- 788.** FLORENTIN (V.), PICARD (D.) et WEIS (M.). — Modification du pancréas endocrine au cours de la gestation. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 188.
- 789.** FLUHMAN (C., F.). — The significance of anterior pituitary hormone in the blood of gynecologic patients. *Am. J. Obst.*, 1930, 20, 1-15.
- 790.** FLUHMAN (C., F.). — The induction of the pseudo pregnancy vaginal reaction in spayed mice by the injection of human blood. *Am. J. Physiol.*, 1930, 95, 422-426.
- 791.** FLUHMAN (C., F.). — Hyperplasia of the endometrium and the hormones of the anterior hypophysis and the ovaries. *Surg., Gyn.*, 1931, 52, 51-63.
- 792.** FLUHMAN (C., F.). — A new procedure for the demonstration of estrin in the blood of women. *Endocr.*, 1934, 11, 705-713.

- 793.** FLUHMAN (C., F.) and HOFFMANN (P., E.). — Effect of large doses of estrin on the human menstrual cycle. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 308.
- 794.** FOMINA (P., I.). — Reaktivität der Gebärmuttermuskulatur gegenüber Pituitrin und Adrenalin unter den Einfluss von Sexualhormonen. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 91-97.
- 795.** FONSECA (F.) et TRINCAO (C.). — Antagonisme pancréatico-ovarien. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 423.
- 796.** FOORD (A., G.) and DYSART (B., R.). — Treatment of hemophilia by an ovarian extract by Birch's method. *J. am. med. Ass.*, 1932, 98, 1444-1445.
- 797.** FORGUE (E.) et MASSABUAU (G.). — Les métrorragies de la ménopause. Métrorragies d'origine ovarienne. *Presse méd.*, 1912, 20, 793-795.
- 798.** FRAENKEL (L.). — Die Funktion des corpus luteum. *A. Gyn.*, 1903, 68, 438-545.
- 799.** FRAENKEL (L.). — Ueber das weibliche Sexualhormon. *Dtsch. med. Woch.*, 1927, 53, 2107-2109.
- 800.** FRAENKEL (L.). — Ueber das weibliche Sexualhormon. *Dtsch. med. Woch.*, 1927, 53, 2154-2156.
- 801.** FRAENKEL (L.). — Ueber weibliche Sexualhormone. *Verh. pharmak. Gesell.*, in *A. exper. Path.*, 1928, 128, 63-73.
- 802.** FRAENKEL (S.). — Hormones. *British Patent*, 1929, 292 962.
- 803.** FRAENKEL (S.) und FELS (E.). — Neue Beobachtungen über Wirkung und Wert der Sexualhormonpräparate. *Dtsch. med. Woch.*, 1927, 53, 2156-2158.
- 804.** FRAENKEL (S.) und FONDA (H.). — Ueber das Hormon (Geschlechtstoff) der Placenta und des Corpus luteum sowie die Lipoide des Corpus luteum. *Bioch. Z.*, 1923, 141, 379-393.
- 805.** FRANÇOIS (J.). — Conjunctivite cataméniale, affections oculaires survenant à l'occasion d'une menstruation normale. *A. Oph.*, 1934, 51, 286-296.
- 806.** FRANK (R., T.). — The ovary and the endocrinologist. *J. am. med. Ass.*, 1922, 78, 181-185.
- 807.** FRANK (R., T.). — An ovarian hormone. *J. am. med. Ass.*, 1923, 81, 1133-1134.
- 808.** FRANK (R., T.). — The corpus luteum as the source of the follicular hormone. *Surg., Gyn.*, 1926, 42, 572-574.
- 809.** FRANK (R., T.). — Untersuchungen über das Ovarialhormon im Blute gravid und nicht gravid. *Klin. Woch.*, 1927, 6, 1288-1289.
- 810.** FRANK (R., T.). — The female sex hormone. Springfield (Ill), Ch. C. Thomas, 1929.
- 811.** FRANK (R., T.). — The hormonal causes of premenstrual tension. *A. Neur.*, 1931, 26, 1053-1057.
- 812.** FRANK (R., T.). — The role of the female sex hormone. *J. am. med. Ass.*, 1931, 97, 1852-1857.
- 813.** FRANK (R., T.). — Premature sexual development in children due to malignant ovarian tumors with special reference to hormonal studies and after treatment. *Am. J. Dis. Child.*, 1932, 43, 942-946.
- 814.** FRANK (R., T.). — A suggested test for functional cortical adrenal tumor. *Proc. Soc. Biol.*, 1933-34, 31, 1204-1206.
- 815.** FRANK (R., T.). — Sex endocrine factors in blood and urine in health and disease. *J. am. med. Ass.*, 1935, 104, 1991-1997.
- 816.** FRANK (R., T.), BONHAM (C., D.) and GUSTAVSON (R., G.). — A new method of assaying the potency of the female sex hormone based upon its effect on the spontaneous contraction of the uterus of the white rat. *Am. J. Physiol.*, 1925, 74, 395-399.

- 817.** FRANK (R., T.), FRANK (M., L.), GUSTAVSON (R., G.) and WEYERTS (W., W.). — Demonstration of the female sex hormone in the circulating blood. I. Preliminary report. *J. am. med. Ass.*, 1925, 85, 510.
- 818.** FRANK (R., T.) and GOLDBERGER (M., A.). — The female sex hormone. IV. Its occurrence in the circulating and menstrual blood of the human female : preliminary report, *J. am. med. Ass.*, 1926, 86, 1686-1687.
- 819.** FRANK (R., T.) and GOLDBERGER (M., A.). — The female sex hormone. V. A new method of determining sex in the presence of malformation of the genital organs. *J. am. med. Ass.*, 1926, 87, 554.
- 820.** FRANK (R., T.) and GOLDBERGER (M., A.). — The female sex hormone. VI. Demonstration of the female sex hormone in the human blood; technic, clinical applicability. *J. am. med. Ass.*, 1926, 87, 1719-1720.
- 821.** FRANK (R., T.) and GOLDBERGER (M., A.). — Clinical data obtained with the female sex hormone blood test. *J. am. med. Ass.*, 1928, 90, 106-110.
- 822.** FRANK (R., T.) and GOLDBERGER (M., A.). — The female sex hormone. VIII. Simplification of technic. *J. am. med. Ass.*, 1928, 90, 376.
- 823.** FRANK (R., T.) and GOLDBERGER (M., A.). — Significance of female sex hormone reaction in male blood. *Proc. Soc. Biol.*, 1928, 25, 476-478.
- 824.** FRANK (R., T.) and GOLDBERGER (M., A.). — A method for assay of ovarian hormone in blood and urine and relation of assay to menstrual cycle. *Proc. Soc. Biol.*, 1929, 27, 73-74.
- 825.** FRANK (R., T.) and GOLDBERGER (M., A.). — The female sex hormone. XI. Utilization of the hormone in the normal woman. Effect of abnormal kidney permeability in the production of amenorrhea and sterility. *J. am. med. Ass.*, 1930, 94, 1197-1199.
- 826.** FRANK (R., T.) and GOLDBERGER (M., A.). — Improvement in female sex hormone blood test in cyclical menstruating women and in pregnancy blood. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 1663-1664.
- 827.** FRANK (R., T.), GOLDBERGER (M., A.), SALMON (V., J.) and FRIEDMAN (R.). — Significance of estrogenic factor in tumors and tissues of the human female. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 1665.
- 828.** FRANK (R., T.), GOLDBERGER (M., A.) and SPIELMAN (F.). — A method for demonstrating the preputitary maturity hormone in the blood of non pregnant women. *Proc. Soc. Biol.*, 1931, 28, 999.
- 829.** FRANK (R., T.), GOLDBERGER (M., A.) and SPIELMAN (F.). — Utilization and excretion of the female sex hormone. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 1229-1231.
- 830.** FRANK (R., T.), GOLDBERGER (M., A.) and SPIELMAN (G.). — Present endocrine diagnosis and therapy. Critical analysis based on hormone studies in the female. *J. Am. med. Ass.*, 1934, 103, 393-402.
- 831.** FRANK (R., T.) and GUSTAVSON (R., G.). — Female sex hormone and gestational gland. *J. am. med. Ass.*, 1925, 84, 1715-1719.
- 832.** FRANK (R., T.), GUSTAVSON (R., G.), HOLLOWAY (J.), HYNDMAN (D.), KRUEGER (H.) and WHITE (J.). — The occurrence and present chemical status of the female sex hormone. *Endocr.*, 1926, 10, 260-272.
- 833.** FRANK (R., T.), KINGERY (H., M.) and GUSTAVSON (R., G.). — The female sex hormone. An analysis of factors producing puberty. *J. am. med. Ass.*, 1925, 85, 1558-1559.
- 834.** FRANK (R., T.) and ROSENBLUM (J.). — Physiologically active substances contained in the placenta and in the corpus luteum. *Surg., Gyn.*, 1915, 21, 646-649.
- 835.** FRANK (R., T.) and SOBOTKA (H.). — Biological assay of pregnandiol. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 1026-1027.
- 836.** FRANKE (K.) and LITZNER (St.). — Lebensrettende Wirkung von Ovarienpräparaten bei schweren Blutungen eines Hämophilen. *Med. Klin.*, 1935, 31, 520-521.

- 837.** FRANKE (M.) et PTASZEK (L.). — Taux de l'iode dans le sang après castration chez les Chiens. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 1302.
- 838.** FRANKL (O.). — Relation between placenta and the secretion of milk. *Am. J. Obst.*, 1923, 6, 399-401.
- 839.** FRASER (A., C.) and WIESNER (B., P.). — Variations of the rest metabolism of the rat in relation to the sex cycle. *Proc. roy. Soc. Edinburgh*, 1930, 57, 1-7.
- 840.** FRATTINI (B.). — Dosaggio della follicolina. Unità fisiologiche e unità internazionale. *A. ital. Biol.*, 1935, 7, 1-18, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 29, 519.
- 841.** FRATTINI (B.) e MAINO (M., M.). — L'ormone follicolare. Preparazione in forma cristallizzata idrosolubile e titolazione. *A. ital. biol.*, 1930, 2, 3-30, in *Ber. ges. Gyn.*, 1930, 18, 744.
- 842.** FRATTINI (B.) und MAINO (M., M.). — Ueber das nebeneinander männlichen und weiblichen Sexualhormons. *Bioch. Z.*, 1932, 253, 202-203.
- 843.** FRAZIER (C., N.) and WU (J., U.). — Development of female characteristics in adult male rabbits following prolonged administration of estrogenic substance. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 997-1001.
- 844.** FRAZIER (C., N.), WU (J., U.) and HU (C., K.). — Influence of oestrogenic substance upon experimental syphilis of the adult male rabbit. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 33, 65-69.
- 845.** FREED (G., C.), MIRSKY (I., A.) and SOSKIN (S.). — A tungstic and precipitation method for the extraction of estrogenic substance from urine. *J. biol. Chem.*, 1935, 112, 143-147.
- 846.** FREEMAN, d'après BREM et LEOPOLD [252].
- 847.** FREI (W.). — Zur Actiologie der Nymphomanie der Kuh. *A. Gyn.*, 1931, 147, 836-852.
- 848.** FREI (W.) und EMERSON (M., A.). — Der Serulkalkspiegel beim Rinde mit besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zum Geschlechtsapparat. *Bioch. Z.*, 1930, 226, 355-380.
- 849.** FREI (W.) und KOLB (K.). — Sterilität und Endokrinologie. Versuch zur Heilung der Sterilität weiblicher Tiere durch Implantation von Eierstöcken. *Schw. A. Tierh.*, 1923, 45, 435-444.
- 850.** FREI (W.) und LUTZ (E.). — Der heutige Stand der Forschungen über das Oestrushormon und die Nymphomanie des Rindes. *Virchow's A.*, 1929, 271, 572-622.
- 851.** FREI (W.) und METZGER (E.). — Die Sexualperiodizität in der Vagina des Rindes. *Berl. tier. Woch.*, 1926, 42, 645-650.
- 852.** FREMERY (P. DE), KOBER (S.) und TAUSK (M.). — Erweiterung der symphysis pubis des weiblichen Meerschweinchens durch Menformon. *Act. neerl.*, 1931, 1, 146-148.
- 853.** FREMERY (P. DE), KOBER (S.) and TAUSK (M.). — Inhibition of oestrogenic effect of the follicular hormone by progestin. *Act. neerl.*, 1934, 4, 119-121.
- 854.** FREMERY (P. DE), LUCHS (A.) und TAUSK (M.). — Untersuchungen über die innere Sekretion des corpus luteum. *Pflüger's A.*, 1932-1933, 231, 341-359.
- 855.** FREUD (J.). — La teneur en menformon des personnes souffrant de carcinome. *C. R. 15^e Journ. physiol.*, 14 décembre 1929, in *A. néerl. Physiol.*, 1930, 15, 473-474.
- 856.** FREUD (J.). — Wirken Sexualhormone direkt auf die sekundären Geschlechtsorgane oder nur durch die Vermittlung der Hypophyse? *Klin. Woch.*, 1932, 11, 776-777.
- 857.** FREUD (J.). — Wirkung der Geschlechtshormone auf die Präputialdrüsen. *Act. neerl.*, 1933, 3, 123-125.
- 858.** FREUD (J.). — Condition of hypertrophy of the seminal vesicle in rats. *Bioch. J.*, 1933, 27, 1438-1450.

859. FREUD (J.), DINGEMANSE (E.), JONGH (S., E. DE) und LAQUEUR (E.). — Menformgehalte von carcinoomlijders. *Nederl. Genees.*, 1930, 74, 2188-2189.

860. FREUD (J.), JONGH (S., E. DE) und LAQUEUR (E.). — Ueber den Einfluss des weiblichen (Sexual-) Hormons Menformon auf das Federkleid der Vögel. *Pflüger's A.*, 1930, 225, 742-768.

861. FREUD (J.), JONGH (S., E. DE), LAQUEUR (E.) und MUENCH (A., W., P.). — Ueber männlicher (Sexual-) Hormon. *Klin. Woch.*, 1930, 9, 772-774.

862. FREUD (J.) und MUENCH (A., W., P.). — Menformon als ko-Substanz des männlichen Hormons. *Act. neerl.*, 1932, 2, 7-8.

863. FREUDENBERG (C., B.) and HOWARD (P., M.). — The absorption of oestrogenic substances of pregnant urine administered orally to young rats. *Anat. Rec.*, 1934, 60, 267.

864. FRIEDMANN (E.). — Chemistry of oestrogenic substances. *Nature*, 1935, 135, 622-623.

865. FRIEDMANN (E.). — Chemistry of oestrogenic substances. *Nature*, 1935, 136, 1080.

866. FUNK (C.). — The chemistry of the oestrus producing hormone. *Proc. Soc. Biol.*, 1929, 26, 568-569.

G

867. GABRIELIANZ (A., G.). — Organotherapy of mastodynia. *Am. J. Obst. Gyn.*, 1933, 25, 499-505.

868. GAD-ANDRESEN (K.) und JARLOW (E.). — Beitrag zur Biologie und Technik des Allen-Doisy-Testes. *Act. med. scand.*, 1934-35, 84, 224-232. Id., Bidrag til Allen-Doisy provens biologi og teknik. *Ugesk. Laeger*, 1933, 95, 39-43.

869. GAD-ANDRESEN (K.) et JARLOW (E.). — Om follikulinets udvinding og dermed forbundet farmakologisk problem. *Ugesk. Laeg.*, 1933, 95, 68-71.

870. GAD-ANDRESEN (K.) und JARLOW (E.). — Ueber die Gewinnung des Follikulins und ein damit verbundenes pharmakologisches Problem. *Act. med. scand.*, 1934-35, 84, 233-240.

871. GAD-ANDRESEN (K.) and JARLOW (E.). — Can sexual hormones influence the germination and growth of plants? *Act. med. scand.*, 1934-35, 84, 241-252.

872. GÄL (F.), RUSZNYAK (S.) und DACH (N.). — Strahlenbehandlung des jugenlichen Alter vorkommenden Menstruationsanomalien mit Berücksichtigung der innersekretorischen Korrelationen. *A. Gyn.*, 1924, 122, 310-332.

873. GALLOT (G.) et ROUSSEL (G.). — Diagnostic de la gestation chez la Jument. *C. R. Biol.*, 1935, 119, 1249.

874. GARDINER-HILL (H.) and SMITH (J., F.). — Menorrhagia as a symptom of myxoedema. *Lancet*, 1927, 1, 862-864.

875. GARDNER (W., U.). — The effect of ovarian hormones and ovarian grafts upon the mammary glands of male mice. *Endocr.*, 1935, 19, 656-667.

876. GARDNER (W., U.), DIDDLE (A., W.), ALLEN (E.) and STRONG (L., C.). — The effect of theelin on the mammary rudiments of male mice differing in susceptibility to tumour development. *Anat. Rec.*, 1934, 60, 457-475.

877. GARDNER (W., U.), GOMEZ (E., T.) and TURNER (C., W.). — Further studies of the effects of the estrogenic and the galactoporetic hormones upon the mammary gland of the rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1935, 112, 673-683.

878. GAUDEFROY (C.). — Correction et addition à la description de l'équiline et de la folliculine. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, 195, 523.

879. GAUNT (R.). — Adrenalectomy in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1933, 103, 494-510.
880. GAUNT (R.) and PARKINS (W., M.). — The alleged interrelationship of the adrenal cortical hormone and the gonads. *Am. J. Physiol.*, 1932, 103, 511-516.
881. GEDDROYE (M. DE). — Méthode biologique de concentration des hormones des liquides et tissus organiques. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 338.
882. GEIST (S., H.). — Conservatism in the treatment of so-called essential uterine hemorrhage. *Surg., Gyn.*, 1920, 31, 142-143.
883. GEIST (S., H.). — Absence of corpora lutea in a case of atypical hemorrhage. *J. am. med. Ass.*, 1922, 78, 1185-1186.
884. GEIST (S., H.). — Cyclical changes in vaginal mucous membrane. *Surg., Gyn.*, 1930, 51, 848-851.
885. GEIST (S., H.). — The morphology of menstrual blood and its diagnostic value. *Am. J. Obst.*, 1931, 22, 532-542.
886. GEIST (S., H.) and SPIELMAN (F.). — The therapeutic value of ammotin in the menopause. *Am. J. Obst.* 1932, 23, 697-701.
887. GEIST (S., H.) and SPIELMAN (F.). — Therapeutic value of theelin in the menopause. *Am. J. Obst.*, 1932, 23, 702-707.
888. GEIST (S., H.) and SPIELMAN (F.). — An unusual ovarian tumor containing an estrogenic hormone. *J. am. med. Ass.*, 1935, 104, 2173-2174.
889. GELLER (FR., CHR.). — Der Brunstcyclus der weissen Maus nach Sterilisationsbestrahlung nebst allgemeinen Betrachtungen über den Brunstcyclus überhaupt. *A. Gyn.*, 1930, 139, 530-556.
890. GENELL (S.). — Physiology of menopause. *Nord med. Tidsk.*, 1935, 9, 246-252.
891. GENTHER (I., T.). — Irradiation of the ovaries of guinea pig and its effect on the oestrous cycle. *Am. J. Anat.*, 1931, 48, 99-138.
892. GENTILUCCI (A., S.). — L'influenza del ciclo estrale sulla tiroide (Ricerche histologiche). *Rass. Ost.*, 1932, 41, 433-446.
893. GEORGI (F.) and FELS (E.). — Follikelhormonbestimmung im Harn schizophrener Frauen. *Z. ges. Neur.*, 1933, 147, 746-756.
894. GEPHART (F., C.) and BOIS (E., F. DU). — Clinical calorimetry. The basal metabolism of normal adults with special reference to surface area. *A. int. Med.*, 1916, 17, 902-914.
895. GEREB (P.). — Ueber den Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone auf die juvenilen männlichen Keimdrüsen. Die Wirkung des Schwangenurins auf die männlichen Keimdrüsen bei juvenilen weissen Mäusen. *Z. Geb.*, 1931, 99, 443-451.
896. GERIN-LAJOTE (B.). — Données biologiques et thérapeutiques de l'hormone ovarienne dans la ménopause post-opératoire. *Union Canada*, 1932, 61, 1281-1286.
897. GERLINGER (H.). — Le cycle oestrin de l'utérus chez la Chienne et ses rapports chronologiques avec le cycle oestrin de l'ovaire. *C. R. Biol.*, 1923, 89, 193.
898. GERNEZ (C.) et GERNEZ (L.). — Essai de désensibilisation anaphylactique par la folliculine chez le Cobaye. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 27.
899. GESCHICKTER (C., F.), LEWIS (D.) and HARTMANN (C., G.). — Tumors of the breast related to the oestrin hormone. *Am. J. Canc.*, 1934, 21, 828-839.
900. GILARDINO (F.). — Ricerche e considerazioni sugli ormoni ovario-ipofisari nel sangue mesturale. *Riv. Ginec.*, 1934, 61, 226-229.
901. GILLE (M.). — Le placenta et ses vertus. *Rev. Biol.*, 1924, 17, 361-367.
902. GIOCOMO (P.), REGGIO (E.) and RIVABELLA (S.). — The use of liquor folliculi in obstetric veterinarian practice. *Endocr.*, 1931, 15, 195-204.
903. GIORNELLI (L.). — Influenza della follicolina e del siero di sangue di gravida sulle neoformazione eterotrope endometridi sperimentali. *Riv. Ginec.*, 1933, 15, 650-698, in *Ber. ges. Gyn.*, 1934, 27, 36.

904. GIRARD (A.). — The sex hormones. Proceed. centenary Meet. of the Brit. med. Ass.; Section of physiology and biochemistry. Londres, 28 juillet 1932, in *Brit. med. J.*, 1932, 2, 368.

905. GIRARD (A.). — La chimie des hormones sexuelles. *Bull. Chim. Biol.*, 1933, 15, 562-606.

906. GIRARD (A.). — Adoption d'un système international d'unités pour la standardisation des préparations de folliculine. *J. Pharm. Chim.*, 1933, 13, 61-76.

907. GIRARD (A.), SANDULESCO (G.) et FRIDENSON (A.). — Sur l'absorption par la voie buccale de la folliculine et de son dérivé dihydrogéné. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 964.

908. GIRARD (A.), SANDULESCO (G.), FRIDENSON (A.), GAUDEFOY (C.) et RUTGERS (JR., J., J.). — Sur les hormones sexuelles cristallisées retirées de l'urine des Juments gravides. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, 194, 1020.

909. GIRARD (A.), SANDULESCO (G.), FRIDENSON (A.) et RUTGERS (JR., J., J.). — Sur une nouvelle hormone sexuelle cristallisée retirée de l'urine des Juments gravides. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, 194, 909.

910. GIRARD (A.), SANDULESCO (G.), FRIDENSON (A.) et RUTGERS (J., J.). — Sur une nouvelle hormone sexuelle cristallisée. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, 195, 981.

911. GISEBERTZ (H.). — Zur Frage des periodischen Veränderungen der menschlichen Scheidenschleimhautepithels. *A. Gyn.*, 1929, 136, 362-378.

912. GLASER (E.) et HAEMPEL (O.). — Testierung von männlichen Sexualhormon mit Fischen zugleich Erwiderung auf den Artikel : Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin) von Prof. B. Zondek und Dr. H. Kronn. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 1491-1494.

913. GLEY (E.). — Les sécrétions internes. Collection *Les actualités médicales*. Paris, J.-B. Baillière et Fils, 1914.

914. GLIMM (E.) und WADEHN (F.). — Weibliches Hormon in Hefe. *Bioch. Z.*, 1928, 197, 442-444.

915. GLIMM (E.) und WADEHN (F.). — Ueber lipoidlösliche und lipoidunlösliche Formen des Ovarialhormons Feminin. *Bioch. Z.*, 1929, 207, 361-367.

916. GLIMM (E.) und WADEHN (F.). — Ueber Sexualhormon insbesondere das Feminin. *Bioch. Z.*, 1930, 219, 155-160.

917. GLIMM (E.) und WADEHN (F.). — Ueber das Vorkommen von weiblichen Sexualhormon im Harn. *Bioch. Z.*, 1931, 243, 97-99.

918. GLUD (P.), PEDERSEN-BJERGAARD (K.) und PORTMAN (K.). — Ueber Graviditätsreaktion bei der Stute. *Endokr.*, 1933, 13, 21-27.

919. GOBERT (M., B.). — L'évolution de la muqueuse utérine de la femme pendant le cycle menstruel. *Gyn. Obst.*, 1927, 16, 486-499.

920. GODIN (P.). — La puberté. Détermination des étapes « pré- et post-pubertaires » et de la « durée » de chacune. *Soc. Péd.*, 1934, 32, 73-75.

921. GOEBEL (H.). — Influence of the reproductive gland hormone on the flowers and yield of plants. *A. Pharm.*, 1933, 271, 552-558, in *Chem. Abst.*, 1934, 28, 1737.

922. GOLDBERG (L., E.), MIMER (C., L.) and SMITH (E., L.). — Estrogenic treatment of gonorrheal vaginitis. Report of 17 cases. *J. Ped.*, 1935, 7, 401-417.

923. GOLDING (G.) and RAMIREZ (F., T.). — Ovarian and placental hormone effects in normal immature albino rats. *Endocr.*, 1928, 12, 804-812.

924. GOLDSTEIN (A.). — Contribution à l'étude clinique de la folliculine. *T. Méd.*, Paris, 1929.

925. GOORMAGHTIGH (N.). — Observations faites au cours de l'administration prolongée de folliculine à la Souris. *Bull. Acad. Méd. Belg.*, 1929, V^e sér., 9, 445-482.

926. GOORMAGHTIGH (N.) et AMERLINCK (A.). — Quelques considérations sur l'antagonisme entre la folliculine et le corps jaune. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 439.

927. GOORMAGHTIGH (N.) et AMERLINCK (A.). — Réalisation expérimentale de la maladie de Reclus de la mamelle chez la Souris. *Bull. Ass. Canc.*, 1930, 19, 527-543.
928. GOORMAGHTIGH (N.) et AMERLINCK (A.). — Production de formations adénomateuses mammaires par des injections prolongées de folliculine. *C. R. Biol.*, 1930, 103, 527.
929. GOSTIMIROVIĆ (D.). — Experimentelle Hyperfeminierung und ihre Einfluss auf das Geschlecht der Nachkommenschaft. *Biol. Zent.*, 1929, 49, 24-48.
930. GOSTIMIROVIĆ (D.). — Bemerkungen zur experimentellen Hyperfeminierung *Klin. Woch.*, 1929, 8, 2091-2094.
931. GOSTIMIROVIĆ (D.). — Weitere Mitteilungen über das Ergebnis der experimentellen Hyperfeminierung. *Biol. Zent.*, 1930, 50, 599-608.
932. GOSTIMIROVIĆ (D.). — Voir 222. BÖRST (M.), DÖDERLEIN (A.) und GOSTIMIROVIĆ.
933. GOSTIMIROVIĆ (D.). — Experimentelle Studie über die hormonale Sterilität. Die Wirkung des Insulins auf die weibliche Keimdrüse. *A. Gyn.*, 1931, 145, 325-326.
934. GOSTIMIROVIĆ (D.) und KRAEMER (G., O.). — Untersuchungen über die temporäre hormonale Sterilität nach Haberlandt. Zugleich ein Beitrag über die angebliche ovulationshemmende Wirkung der sogenannten « interstitiellen Eierstocksdrüse » während der Gravidität. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 2892-2896.
935. GOTO (N.). — Experimentelle Untersuchung der inneren Sekretion des Ovariums durch Rattenparabiose. *A. Gyn.*, 1924, 123, 387-419.
936. GRABER (H., T.). — A consideration of the methods and results in the standardization of the ovarian hormone. *J. am. pharm. Ass.*, 1929, 28, 677-681.
937. GRAFE (E.). — Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. *Ergeb. Physiol.*, 1923, 21, 2-499.
938. GRAGEST (O.). — Zur Hormontherapie bei oligohormonaler sekundärer Amenorrhöe. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 2463-2469.
939. GRANCHER (J.) et COMBY (J.). — Traité des maladies de l'enfance, 2^e éd., Paris, Masson, II, 925.
940. GRASSET (H.). — Le transformisme médical. L'évolution physiologique (Thérapeutique rationnelle). Paris, Société d'Éditions scientifiques, 1900, cf. p. 473.
941. GRAVES (W., P.). — Ovarian therapy. *J. amer. med. Ass.*, 1927, 89, 1308-1311.
942. GRAVES (W., P.). — Some observations on the etiology of dysfunctional uterine bleeding. *Am. J. Obst.*, 1930, 20, 500-518.
943. GREENWOOD (A., W.) and BLYTH (J., S., S.). — On significant modifications of feather type induced by injections of female sex hormone (oestrin) to capons. *Vet. J.*, 1931, 70, 42-44.
944. GREENWOOD (A., W.) and BLYTH (J., S., S.). — Variation in plumage response of brown Leghorn capons to oestrone. I. Intramuscular injection. *Proc. Roy. Soc.*, 1935 (B), 118, 97-121.
945. GREENWOOD (A., W.) and BLYTH (J., S., S.). — Variation in plumage response of brown Leghorn capons to oestrone. II. Intradermal injection. *Proc. Roy. Soc.*, 1935 (B), 118, 122-132.
946. GRICOUROFF (G.) et VILLELA (E.). — Metaplasie épidermique provoquée par le formol au niveau du vagin du Cobaye castré. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 1169.
948. GROLLMANN (A.) and HOWARD (E.). — The effects of adrenal cortex extracts on the reproductive system. *Proc. am. physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1933, 105, 42.
949. GROLLMANN (A.), SHUMACKER (H., B.) and HOWARD (E.). — A simple method for the administration of the estrogenic substances of urine. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1935, 54, 393-397.

950. GROSS (L.) and WAJDA (S.). — Ueber den Einfluss der Placenta auf transplantable Sarkome bei Mäusen. *Z. Krebsf.*, 1932, 37, 417-422.
951. GROSSER (O.). — The time of ovulation and the prognosis of artificial insemination. *Am. J. Obst.*, 1927, 13, 356-361.
952. GRUNEWALD (C., F.), CUTLER (C., H.) and DEUEL (H., J.). — The sexual variation in carbohydrate metabolism. V. The metabolism of diacetic amid in normal and castrated male and female rats with and without theelin. *J. biol. Chem.*, 1934, 105, 35-43.
953. GSELL-BUSSE (M., A.). — Thelykinine in der Galle. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 1606.
954. GSELL-BUSSE (M., A.). — Untersuchungen über den Rattenoestrus und seine Beeinflussung durch Ovarialextrakte und Galle. *Pflüger's A.*, 1928, 219, 629-646.
955. GSELL-BUSSE (M., A.). — Oestrus hormon in der Galle. *A. exper. Path.*, 1929, 139, 328-340.
956. GUERRERO (G.). — Autogreffes de trompe utérine, sensibilité aux hormones ovariennes. *C. R. Biol.*, 1930, 103, 719.
957. GUGGISBERG (H.). — Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch das Ovarium. *Zent. Gyn.*, 1919, 43, 561-564.
958. GUGGISBERG (H.). — Schilddrüse und Schwangerschaft. *Endokr.*, 1933, 13, 73-79.
959. GUGGISBERG (H.). — Weibliche Geschlechtsdrüse und Stoffwechsel. *Helv. med.*, 1934, 1, 271-301.
960. GUGGISBERG (H.). — Die Therapie mit weiblichen Sexualhormonen. *Schw. med. Woch.*, 1935, 65, 526-530.
961. GUILBERT (H., R.) and GOSS (H.). — Some effects of restricted protein intake on the oestrous cycle and gestation in the rat. *J. Nutr.*, 1932, 5, 251-265.
962. GULDBERG (G.). — Untersuchungen über die Ursache der Schwangerschaftshyperpigmentierung. Experimentelle Studien über die Einwirkung des weiblichen Sexualhormone Follikulin auf die Pigmentbildung und auf die Brustdrüsen. *Virchow's A.*, 1934, 294, 213-261.
963. GULICK (M.), SAMUELS (L., T.) and DEUEL (H., J.). — The sexual variation in carbohydrate metabolism. IV. The effect of ovariectomy and theelin administration on the glycogen content of rats. *J. biol. Chem.*, 1934, 105, 29-34.
964. GUSTAVSON (R., G.). — The occurrence of estrin in the feces of hens. *Proc. biol. Chem.*, in *J. biol. Chem.*, 1931, 92, LXXI.
965. GUSTAVSON (R., G.) and GREEN (D., F.). — The quantitative determination of the amount of oestrogenic substances excreted daily in the urine of the normal human female. *Proc. biol. Chem.*, in *J. biol. Chem.*, 1934, 105, XXXIV.

H

966. HABERLANDT (L.). — Ueber hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. *Münch. med. Woch.*, 1921, 68, 1577-1578.
967. HABERLANDT (L.). — Ueber hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere durch subcutane Transplantation von Ovarien trächtiger Weibchen. *Pflüger's A.*, 1922, 194, 235-270.
968. HABERLANDT (L.). — Ueber hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere. Injektionsversuche mit corpus luteum, Ovarial- und Placentalextrakt. *Klin. Woch.*, 1923, 2, 1938-1939.

969. HABERLANDT (L.). — Ueber hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere. II. Mitt. Injektionsversuche mit corpus luteum, Ovarial- und Placentalohton. *Pflüger's A.*, 1923, 202, 1-13.

970. HABERLANDT (L.). — Ueber hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere. III. Mitt. Fütterungsversuche mit Ovarial- und Placentalohton. *Pflüger's A.*, 1927, 216, 525-533.

971. HABERLANDT (L.). — Die hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. *Wien. klin. Woch.*, 1928, 41, 553-555.

972. HABERLANDT (L.). — Erwiderung auf obige Bemerkungen O. Fellners. *Wien. klin. Woch.*, 1928, 41, 741.

973. HABERLANDT (L.). — Die hormonale Sterilisierung des weiblichen Organismus. *Münch. med. Woch.*, 1930, 77, 2064-2065.

974. HAFKESBRING (R.) and COLLETT (M., E.). — Day to day variations in basal metabolism of women. *Am. J. Physiol.*, 1924, 70, 73-85.

975. HAIN (A., M.). — Ovulation and the human sex cycle. *Brit. med. J.*, 1934, 1, 454-455.

976. HAIN (A., M.). — An effect on the rat of antenatal and post-natal administration of oestrin. *Trans. Edinb. Obst. Soc.*, 1934-35, 94, 101-112, in *Edinb. med. J.*, 1935, 4th ser., T. 42, n° 8.

977. HAIN (A., M.). — The physiology of pregnancy in the rat: an hormonal investigation into the mechanism of parturition. Effect on the female rat of the antenatal administration of oestrin to the mother. *Q. J. exper. Physiol.*, 1935, 25, 131-143.

978. HAIN (A., M.). — The effect a) of litter size on growth and b) of oestrone administered during lactation (Rat). *Q. J. exper. Physiol.*, 1935, 25, 303-313.

979. HALBAN (J.). — Die Entstehung der Geschlechtscharactere. Eine Studie über den formativen Einfluss der Keimdrüse. *A. Gyn.*, 1903, 70, 205-308.

980. HALBAN (J.). — Schwangerschaftreaktion der fötalen Organe und ihre puerperale Involution. *Z. Geb.*, 1904, 53, 191-231.

981. HALBAN (J.). — Die innere Sekretion von Ovarium und Placenta und ihre Bedeutung für die Funktion der Milchdrüse. *A. Gyn.*, 1905, 75, 353-441.

982. HALBAN (J.) und KOEHLER (R.). — Die Beziehungen zwischen corpus luteum und Menstruation. *A. Gyn.*, 1914, 103, 575-589.

983. HALL (G., J.). — Ovulation, menstruation and the hormones. *Am. J. Surg.*, 1933, 21, 272-278.

984. HALPERINE (M.). — Contribution à l'étude de l'extrait folliculaire dans les troubles ovariens. *T. Méd.*, Paris, 1928.

985. HALPERN (L.). — Ueber Rückbildung von Exophthalmus durch ovarielle Behandlung. *Med. Klin.*, 1933, 29, 808-810.

986. HALPERN (S., R.) and AMOUR (F., E. D'). — Effects of estrin upon gonads, mammary glands and hypophysis of the rat. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 108-110.

987. HALTER (G.) und PAPE (R.). — Ueber menstruelle Veränderungen der Darmmotilität. *Dtsch. med. Woch.*, 1933, 59, 212-213.

988. HAMBLIN (E., C.). — Clinical experience with follicular and hypophyseal hormones. *Endocr.*, 1931, 15, 184-194.

989. HAMBLIN (E., C.). — Clinical experience with follicular and anterior pituitary sex hormones: results of treatment in one hundred and twenty patients. *Virginia med.*, 1932, 59, 464-473, in *J. am. med. Ass.*, 1933, 100, 533.

990. HAMBURGER (C.). — Sur la différence entre le prolane A provenant de Femmes enceintes et de castrats. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 99.

991. HAMBURGER (CH.). — Studies on gonadotropic hormones. *Act. path. scand.*, 1933, supp. XVII.

992. HAMMETT (F., S.). — Studies of the thyroid apparatus. XI. The effect of thyroparathyroidectomy on reproduction in the albino rat. *J. met. Res.*, 1922, 2, 417-427.
993. HAMMETT (F., S.). — Interglandular association (a statistical study). *Endocr.*, 1925, 9, 297-300.
994. HAMMETT (F., S.). — The role of the thyroid apparatus in the growth of the reproductive system. *Am. J. Physiol.*, 1926, 77, 527-547.
995. HAMMOND (J.). — Changes in the reproductive organs of the cow during the sexual cycle and pregnancy. *Proc. XIth internat. Congr. Physiol.*, in *Quart. J. exper. Physiol.*, 1923, suppl. vol., 133-135.
996. HAMMOND (J.). — The physiology of reproduction in the cow. Cambridge, University Press, 1927.
997. HAMMOND (J.) and MARSHALL (F., H., A.). — The corpus luteum of the domestic rabbit and the changes in the reproductive organs in relation to lactation. *Proc. XIth internat. Congr. Physiol.*, in *Quart. J. exper. Physiol.*, 1923, suppl. vol., 137-138.
998. HAMMOND (J.) and MARSHALL (F., H., A.). — Reproduction the rabbit. Londres, Oliver and Boyd, 1925.
999. HANNAN (J., H.). — Further observations on adrenaline mydriasis at the menopause. *Brit. med. J.*, 1928, 2, 931-932.
1000. HANNAN (J., H.). — Epinephrine sensitiveness at the menopause. *Endocr.*, 1928, 12, 55-58.
1001. HANNAN (J., H.). — Observations on the oral administration of the oestrus producing autacoid. *Endocr.*, 1928, 12, 193-198.
1002. HARAMKI (J.). — Ueber die pharmakodynamische Wirkung des Ovarialhormons. *Trans. jap. path.*, 1929, 19, 101-105, in *Ber. ges. Physiol.* 1930, 57, 316.
1003. HARDE (E.). — Influence des hormones et des vitamines dans la production des adéno-carcinomes mammaires chez la Souris. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 99.
1004. HARDE (E.) et HENRI (P.). — Quelques observations sur la folliculine et l'antépituitrine chez les Souris cancéreuses. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 542.
1005. HARDE (E.), HENRI (P.) et BATIER (J.). — Quelques observations sur la folliculine et l'antépituitrine dans leurs rapports avec les tumeurs. *Ann. Past.*, 1929, 43, 1046-1057.
1006. HARDE (E.), HENRI (P.) et BATIER (J.). — Recherche de la folliculine dans les urines des cancéreux. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 491.
1007. HARDER (R.) und STOERMER (I.). — Ueber den Einfluss des Follikelhormons auf das Blühen von Pflanzen. *Jahrb. Bot.*, 1934, 80, 1-19.
1008. HARDER (R.) und STOERMER (I.). — Follikelhormon und Bluhtermin der Hyacinthen. *Bioch. Z.*, 1935, 280, 126-136.
1009. HARDER (R.) und STOERMER (I.). — Weitere Untersuchungen über den Einfluss des Follikelhormons auf die Pflanzen. *Jahrb. Bot.*, 1935, 81, 383-410.
1010. HARDESTY (M.). — The structural basis for the response of the comb of the brown Leghorn fowl to the sex hormone. *Am. J. Anat.*, 1932, 47, 227-233.
1011. HARNE (O., G.). — A study of spontaneous activity in the excised uterine horns of the rat by an improved method. *Am. J. Physiol.*, 1931-32, 99, 227-236.
1012. HARREN (R., Y.) and HATERIUS (H., O.). — On the mechanism of certain ovarian hormonal influences on the central nervous system. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 533-536.
1013. HARRIS (R., G.) and NEWMAN (D., M.). — A practical test for potency of extract of corpora lutea. *Science*, 1931, 74, 182.
1014. HART (G., H.) and COLE (H., H.). — The source of oestrin in the pregnant mare. *Am. J. Physiol.*, 1934, 109, 320-323.
1015. HART (P., C.), JONGH (S., E. DE), LAQUEUR (E.) und WIJSENBECK (I., A.). — Ueber das Hormon des ovariellen Zyklus. *Dtsch. Med. Woch.*, 1925, 51, 1700-1701.

- 1016.** HARTMAN (C., G.). — The oestrous cycle in the Opossum. *Am. J. Anat.*, 1923-1924, 32, 353-421.
- 1017.** HARTMAN (C., G.). — Menstruation without ovulation in *Macacus Rhesus*: account of an experiment. *Anat. Rec.*, 1927, 35, 13.
- 1018.** HARTMAN (C., G.). — Gestation in the monkey and associated phenomena. *Am. J. Obst.*, 1928, 15, 534-540.
- 1019.** HARTMAN (C., G.). — Homology of menstruation. *J. am. med. Ass.*, 1929, 92, 1992-1995.
- 1020.** HARTMAN (C., G.). — The corpus luteum and the menstrual cycle together with the correlation between menstruation and implantation. *Am. J. Obst.*, 1930, 19, 511-519.
- 1021.** HARTMAN (C., G.). — The phylogeny of menstruation. *J. am. med. Ass.*, 1931, 97, 1863-1865.
- 1022.** HARTMAN (C., G.). — Studies in reproduction of the monkey *Macacus* (*Pithecus*) *Rhesus* with special reference to menstruation and pregnancy. *Carnegie Inst., Contributions to Embryology*, 1932, 23, 1-161.
- 1023.** HARTMAN (C., G.). — Time of ovulation in the menstrual cycle. *Anat. Rec.*, 1932, 52, 14.
- 1024.** HARTMAN (C., G.). — Some attempts to influence the menstrual cycle in the monkey. *Am. J. Obst.*, 1934, 27, 564-570.
- 1025.** HARTMAN (C., G.), DUPRE (C.) and ALLEN (E.). — The effect of follicular and placental hormones upon the mammary glands and genital tract of the Opossum. *Endocr.*, 1926, 10, 291-300.
- 1026.** HARTMAN (C., G.), FIROR (W., M.) and GEILING (E., M., K.). — The anterior lobe and menstruation. *Am. J. Physiol.*, 1930, 95, 662-669.
- 1027.** HARTMAN (C., G.) and KUTTNER (A., G.). — Growth changes in the vaginal mucous membrane of young girls as a result of the injections of oestrin. *Anat. Rec.*, 1934, 58, supp. p. 68, n° 151.
- 1028.** HARTMAN (H.). — Ueber Bildung und Reifung von Follikeln bei Neugeborenen und Kindern. *A. Gyn.*, 1926, 128, 1-10.
- 1029.** HARVIER (P.) et LICHNITZ (A.). — Traitement par la folliculine d'un cas de sclérodémie. *Paris méd.*, 1928, 49, 483-485.
- 1030.** HASLEWOOD (G., A., D.), MARRIAN (G., F.) and SMITH (E., R.). — A new saturated solid alcohol from the urine of pregnant mares. *Bioch. J.*, 1934, 28, 1316-1320.
- 1031.** HATERIUS (H., O.). — The effect of ovarian implants on castration-cell types in the male rat pituitary. *Anat. Rec.*, 1930, 47, 318.
- 1032.** HATERIUS (H., O.) and NELSON (W., O.). — Experimental studies of the anterior pituitary. I. The influence of ovarian implants on the castration cell type in the male rat pituitary. *J. exp. Zool.*, 1932, 51, 175-183.
- 1033.** HATERIUS (H., O.), PFIFFNER (J., J.) and NELSON (W., O.). — Possible oestrus inducing effect of commercial taurocholate. *Proc. Soc. Biol.*, 1929, 26, 820-822.
- 1034.** HAULTAIN (W., F., T.). — Ovarian extract after artificial menopause. *Edinb. med. J.*, 1928, 35, 180, in *Endocr.*, 1929, 13, 495.
- 1035.** HAULTAIN (W., F., T.). — The clinical use of a preparation of oestrin in the treatment of functional secondary amenorrhoea; a record of 16 cases. *Edinburgh obst. Soc.*, in *Edinb. med. J.*, 1933, 40, 94-100.
- 1036.** HAULTAIN (W., F., T.). — Oestrin in secondary amenorrhoea. *Edinburgh obst. Soc.*, in *Brit. med. J.*, 1933, 1, 657.
- 1037.** HAUPSTEIN (P.). — Zum Wirkungsmechanismus des Sexual- (Follikel) Hormons. *Endokr.*, 1931, 8, 169-180.

- 1038.** HAUPSTEIN (P.). — Zum Wirkungsmechanismus des Sexual- (Follikel) Hormons zur Frage der hormonalen Sterilisierung. *Endokr.*, 1932, 10, 321-328.
- 1039.** HAUPSTEIN (P.). — Zum Wirkungsmechanismus des Sexual- (Follikel) Hormons. III. Mitt. Klinische Beobachtungen über die Stellung des Hypophyse. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 1103-1107.
- 1040.** HAUSLER (E., P.). — Ueber das Vorhomon von α -Follikelhormon (3-oxy-17-keto-1.3.5-oestratrien) im Hengsturine. *Helvet. chim.*, 1934, 17, 531-535.
- 1041.** HAWORTH (R., D.) and MAINO (C., R.). — Synthesis of alkylphenanthrenes. Part V. 9 methyl-, 1 : 9-dimethyl-, and 1 : 2 : 8-trimethyl phenanthrenes. *J. chem. Soc.*, 1932, 2721-2723.
- 1042.** HAWORTH (R., D.) and SHELDRICK (G.). — Synthesis of alkylphenanthrenes. Part VII. 7 hydroxy-, 1 : 2-dimethyl phenanthrene. *J. chem. Soc.*, 1934, 864-867.
- 1043.** HAYASHI (H.). — De l'action de la substance thyroïde sur les organes féminins. *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 101, 115-118.
- 1044.** HEAPE (W.). — The menstruation of *Semnopithecus Entellus*. *Phil. trans. R. Soc.*, Londres, 1894 (B), 185, 411-471.
- 1045.** HEAPE (W.). — The menstruation and ovulation of *Macacus Rhesus*. *Phil. trans. R. Soc.*, Londres, 1897 (B), 188, 134-166.
- 1046.** HEAPE (W.). — The sexual saison of mammals and the relation of the proestrum to the menstruation. *Q. J. micr.*, 1900, 44, 1-70.
- 1047.** HECKMANN (M.) und NETER (E.). — Untersuchungen über der Hormongehalt von Ovarien nichtgeschlechtreifer Individuen. *Z. Geb.*, 1933, 106, 245-263.
- 1048.** HEIDLER (H.). — Behandlung der Menstruationsstörungen. *Wien. med. Woch.*, 1935, 85, 1138-1140 et 1170-1172.
- 1049.** HEIDRICH (L.), FELS (E.) und MATHIAS (E.). — Testikulären Chorionepitheliom und Gynäkomastie und mit einigen Schwangerschafterscheinungen. *Beit. klin. Chir.*, 1930, 150, 349-384.
- 1050.** HEILBRON (L., M.), SIMPSON (J., C., E.) and SPRING (F., S.). — The structure of sterols and bile acids. *J. chem. Soc.*, 1933, 626-635.
- 1051.** HEIM (K.). — Experimentelle und klinische Betrachtungen zur Frage der Hypophysenvorderlappenwirkung. *Med. Klin.*, 1932, 28, 680-682.
- 1052.** HEIM (K.). — Zur Biologie der Brustdrüse. *Monat. Geb.*, 1932, 90, 172-197.
- 1053.** HEIM (K.). — Zur Frage der Ovulation bei Amenorrhoe. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 789-796.
- 1054.** HEIM (K.). — Ergebnisse quantitativer Hormonalanalysen bei Schwangerschaftstoxikosen. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 1614.
- 1055.** HELLBAUM (A.). — Gonadotropic activity of pituitaries of horses. *Proc. Soc. Biol.*, 1933, 30, 641-642.
- 1056.** HEMMINGSEN (A., M.). — Attempts of inducing mating instincts in spayed rats and mice with ovarian extracts. 13^e Congrès international de Physiologie, in *Am. J. Physiol.*, 1929, 90, 383.
- 1057.** HEMMINGSEN (A., M.). — Studies on the oestrus producing hormone (oestrin). *Skand. A. Physiol.*, 1933, 65, 97-250.
- 1058.** HEMMINGSEN (A., M.). — The standard metabolism of female rats before and after ovariectomy in experiments with and without narcosis. *Skand. A. Physiol.*, 1934, 68, 89-159.
- 1059.** HENRY (J., R.). — Rapports entre l'évolution du corps jaune et l'apparition des règles. *T. Méd.*, Montpellier, 1921-1922.
- 1060.** HERINGA (G., C.) und JONGH (S., E. DE). — Eine vierte paradoxe Wirkung von Menformon. Mukoidebindgewebsveränderung in der Ampulle des vas deferens. *Z. Zell.*, 1934, 21, 629-634.

- 1061.** HERMANN (CH.). — Thérapeutique ovarienne et médecine utérine. *Rev. fr. Endocr.*, 1935, 13, 386-398.
- 1062.** HERREN (R., Y.) and HATERIUS (H., O.). — Effect of oestrus upon Achilles reflex time. *Proc. Soc. Biol.*, 1929, 26, 657-659.
- 1063.** HERREN (R., Y.) and HATERIUS (H., O.). — The relation of ovarian hormones to electromyographically determined Achilles reflex time. *Am. J. Physiol.*, 1931, 96, 214-220.
- 1064.** HERRMANN (E.). — Ueber eine wirksame Substanz im Eierstocke und in der Plazenta. *Monat. Geb.*, 1915, 41, 1-50.
- 1065.** HERRMANN (E.) and FRAENKEL (L.). — *British patent*, 1915, 113 311.
- 1066.** HERRMANN (E.) und STEIN (M.). — Ueber die Wirkung des corpus luteum auf männliche und weibliche Keimdrüsen. *Wien. Klin. Woch.*, 1916, 29, 778-782.
- 1067.** HERTWIG (P.) und SCHWARZ. — Brütigkeit und Ovarhormon. *A. Geflügelk.*, 1934, 8, 73, in *Endokr.*, 1935, 16, 366.
- 1068.** HERWERDEN (M., A. VAN). — Bijdrage tot de Kennis van menstruellen Cyclus en Puerperium. *T. Méd.*, Utrecht, 1905.
- 1069.** HERWERDEN (M., A. VAN). — Beitrag zur Kenntnis des menstruellen Zyklus. *Monat. Geb.*, 1906, 24, 730-748.
- 1070.** HERWERDEN (M., A. VAN). — Menstrueller Zyklus und Ovulation. *Klin. Woch.*, 1929, 8, 1948-1950.
- 1071.** HESPEL (H.). — Le diagnostic précoce de la gestation chez la Jument de pur sang par le dosage de la folliculine dans l'urine. *T. Vét.*, Paris, 1933.
- 1072.** HETT (J.). — Beobachtungen an der Nebenniere des Maus. II. Geschlecht Unterschiede im gegenseitigen Mengenverhältnis von Rinde und Mark bei wachsenden Tieren. *Z. mikr. Anat.*, 1928, 13, 428-440.
- 1073.** HEYL (J., G.), JONGH (S., E. DE) und KOOY (R.). — Ueber die Hemmung der Schilddrüsenaktivität durch Follikelhormon (Menformon). *Act. neerl.*, 1934, 4, 126-127.
- 1074.** HEYN (A.). — Der Einfluss der Ovarialfunktion auf den Grundsatz des Weibes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *A. Gyn.*, 1927, 129, 760-787.
- 1075.** HIGUCHI (K.). — Ueber Brunsterscheinung an infantilen Ratten bei hypophysen Implantation von kastrierter und normalen Spendern und in Verbindung mit Injektion von Follikelhormon oder Luteolipex. *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 2341-2343.
- 1076.** HILDEBRANDT (P.). — Zur Lehre von der Milchbildung. *Beit. chem. Physiol.*, 1904, 5, 463-475.
- 1077.** HILL (R., T.). — Variation in the activity of the rabbit hypophysis during the reproductive cycle. *J. Physiol.*, 1935, 83, 129-136.
- 1078.** HILL (R., T.). — Species variation in the gonadotropic activity of the hypophysis. *J. Physiol.*, 1935, 83, 137-144.
- 1079.** HILL (M.) and PARKES (A., S.). — Comparison of the response to oestrin of anoestrus, ovariectomized and hypophysectomized ferrets. *Proc. Roy. Soc.*, 1933 (B), 113, 541-544.
- 1080.** HINGLAIS (H.). — Recherches sur l'activité de l'hormone folliculaire administrée par voie buccale. *Bull. Acad. Méd.*, 1931, 105, 131-135. Id., *Brux. méd.*, 1931, 3, 182-188.
- 1081.** HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — A propos du titrage physiologique de la folliculine cristallisée. Equivalence entre l'étalon pondéral international (0,1 γ) et l'unité-Rat d'Allen et Doisy. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 1005. Id., *Paris méd.*, 1935, 1, 548-551.
- 1082.** HIPPOCRATE. — Œuvres complètes, traduction latine par D. CAROLUS GOTTLIEB KÜHN; vol. XXII, livre II d'HIPPOCRATE, pp. 603 et 671.

1083. HIROYUKI (D.). — Ueber den Einfluss der Hyperinterrenalisierung auf die weiblichen Geschlechtorgane der Ratte. *Nippon Fujinkagakkai Zasshi*, 1933, 28, 49-61, in *Endokr.*, 1935, 15, 270.

1084. HIRSCH (H.). — Die Schwankungen des Sexualhormongehaltes im Blute der Frau. *A. Gyn.*, 1928, 133, 173-182.

1085. HIRSCH (H.). — Brunsthormone im Blute des Mannes. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 313-314.

1086. HIRSCH (R.) und BLUMENFELD (E.). — Innere Sekretion und Gesamtstoffumsatz des wachsenden Organismus. *A. exper. Path.*, 1918, 19, 494-504.

1087. HIRST (J., C.). — The clinical use of ovarian follicular hormone with special reference to functional sterility. *Am. J. Obst.*, 1928, 15, 487-493.

1088. HIRST (J., C.). — The influence of female sex hormone upon blood coagulation of the new born. *Am. J. Obst.*, 1933, 26, 217-224.

1089. HIRST (J., C.). — Further observations on the effect of female sex hormone upon the blood of new borns. *Am. J. Obst.*, 1934, 28, 431-435.

1090. HISAW (F., L.), d'après CORNER [484].

1091. HISAW (F., L.). — The influence of the ovary on the resorption of the pubic bones of the pocket gopher (*Geomys bursarius*, Shaw). *J. exp. Zool.*, 1925, 42, 411-441.

1092. HISAW (F., L.). — The corpus luteum hormone. I. Experimental relaxation of the pelvic ligaments of the guinea pig. *Physiol. Zool.*, 1929, 2, 59-79, in *Ber. wiss. Biol.*, 1929, 11, 572-573.

1093. HISAW (F., L.). — The physiology of menstruation in *Macacus Rhesus* monkeys. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 638-659.

1094. HISAW (F., L.), FEVOLD (H., L.), FOSTER (M., A.) and HELLBAUM (A., A.). — A physiological explanation of the oestrous cycle in the rat. *Anat. Rec.*, 1934, 60, 52-53.

1095. HISAW (F., L.), FEVOLD (H., L.) and MEYER (R., K.). — The corpus luteum hormone. II. Method of extraction. *Physiol. Zool.*, 1930, 3, 135-144, in *Ber. wiss. Biol.*, 1930, 14, 566.

1096. HISAW (F., L.) and LÉONARD (S., L.). — Relation of the follicular and corpus luteum hormones in the production of progestational proliferation of the rabbit's uterus. *Am. J. Physiol.*, 1930, 92, 574-582.

1097. HISAW (F., L.) and MEYER (R., K.). — The oestrus hormone in the urine of pregnant cows. *Proc. Soc. Biol.*, 1929, 26, 586-588.

1098. HISAW (F., L.), MEYER (R., K.) and FEVOLD (H., L.). — Production of premenstrual endometrium in castrated monkeys by ovarian hormones. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 27, 400-403.

1099. HISAW (F., L.), MEYER (R., K.), FEVOLD (H., L.) and LEONARD (S., L.). — Physiological studies of the corpus luteum. *Anat. Rec.*, 1929, 44, 205.

1100. HITSCHMAN (F.) und ADLER (L.). — Der Bau der Uterusschleimhaut des geschlechtsreifen Weibes mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation. *Monat. Geb.*, 1908, 27, 1-82.

1101. HITSCHMAN (F.) und ADLER (L.). — Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der normalen und entzündeten Uterusmucosa. Die Klinik der Endometritis mit besonderer Berücksichtigung der unregelmässigen Gebärmutterblutungen. *A. Gyn.*, 1913, 100, 233-304.

1102. HOEVEN (H. VAN DER). — Hormonale menstruatiestoornissen. *Nederl. Genees.*, 1931, 75, 5087-5103.

1103. HOFBAUER (J.). — Hyperplasia endometrii pituitaria. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 2569.

- 1104.** HOFBAUER (J.). — Concerning the etiology of hyperplasia of the endometrium. *Surg., Gyn.*, 1931, 52, 222-227.
- 1105.** HOFBAUER (J.). — Hormonale Genese präcanceröser Cervix Bilder. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 2415-2416.
- 1106.** HOFBAUER (J.). — Weibliche Sexualhormone und das Tumorproblem. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 2534-2536.
- 1107.** HOFF (H.), KÖCK-MOLNAR (K.) und URBAN (H.). — Das Vorkommen von Inkreten im Subokzipital liquor. *Wien. klin. Woch.*, 1934, 57, 584-586.
- 1108.** HOFFMANN (W.). — Versuche zur Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. *Dtsch. med. Woch.*, 1934, 60, 822-824.
- 1109.** HOFMAN-BANG (A.). — Hat das Insulin Einfluss auf die innere Sekretion der Ovarien? *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 1223-1230.
- 1110.** HOFMEISTER (F.). — Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. *Beit. klin. Chir.*, 1894, 11, 441-523.
- 1111.** HOBGEN (L.) and CHARLES (E.). — Studies on the pituitary. IX. Changes in blood calcium following injection of anterior lobe extracts and sexual excitement in female rabbits. *J. exp. Biol. Med.*, 1932, 9, 139-148.
- 1112.** HOHLWEG (W.). — Hypophysenvorderlappen und Ovarium nach grossen Dosen von Follikelhormon. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 92-95.
- 1113.** HOHLWEG (W.) und DOHRN (M.). — Kolpokeratose ein Test für Vitamin A. *Z. exp. Med.*, 1930, 71, 762-767.
- 1114.** HOHLWEG (W.) und DOHRN (M.). — Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. *Wien. A. Med.*, 1931, 21, 337-350.
- 1115.** HOHLWEG (W.) und DOHRN (M.). — Ueber die Beziehung zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 233-235.
- 1116.** HOHLWEG (W.) und JUNKMANN (K.). — Die Hormonalnervoseregulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 321-324.
- 1117.** HOHLWEG (W.) und JUNKMANN (K.). — Ueber die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. *Pflüger's A.*, 1933, 232, 148-158.
- 1118.** HORN (W., M. VAN). — Relation of the thyroid to the hypophysis and ovary. *Anat. Rec.*, 1931, 51, 38.
- 1119.** HORRAX (G.). — Studies on the pineal body. I. Experimental observations. *A. int. Med.*, 1916, 17, 607-627.
- 1120.** HORRENBERGER (R.). — Cycle ovarien et cycle utérin chez la Femme. *C. R. Biol.*, 1928, 98, 851. Voir aussi: Contribution à l'étude du follicule ovarique et du corps jaune chez la Femme. *T. Méd.*, Strasbourg, 1927.
- 1121.** HOSKINS (R., G.). — The effect of castration on voluntary activity. *Am. J. Physiol.*, 1925, 72, 324-330.
- 1122.** HOSKINS (R., G.). — Studies on vigor. IV. The effect of testicle grafts on spontaneous activity. *Endocr.*, 1925, 9, 277-296.
- 1123.** HOSKINS (R., G.) and HOSKINS (A., D.). — The effect of suprarenal feeding. *A. int. Med.*, 1916, 17, 584-589.
- 1124.** HOUSSAY (B., A.) GIUSTI (L.) y LASCAÑO-GONZALEZ (J., P.). — Implantation d'hypophyse et hyperféminisation des Cobayes par greffe ovarienne. *C. R. Biol.*, 1931, 107, 1201. Id., *Rev. arg. Biol.*, 1931, 7, 115-124.
- 1125.** HOUSSAY (B., A.), GIUSTI (L.) y LASCAÑO-GONZALEZ (J., M.). — Action de la greffe ovarienne sur les vésicules séminales. *C. R. Biol.*, 1931, 107, 1203. Id., *Rev. arg. Biol.*, 1931, 7, 115-124.
- 1126.** HOWARD (E.) and GROLLMANN (A.). — The effect of extracts of the adrenal cortex on growth and the reproductive system of normal rats, with particular reference to intersexuality. *Am. J. Physiol.*, 1934, 107, 480-489.

1127. HOWARD-MILLER (E.). — The X-zone in the suprarenal cortex in relation to gonadal maturation in monkeys and mice and to epiphyseal union in monkeys *Anat. Rec.*, 1930, 46, 93-104.

1128. HRUSZEK (H.). — Hormonale Beeinflussung des Wachstums der Hautpilze (sowie Schimmelpilze und der Hefe). *Derm. Woch.*, 1934, 99, 1184-1185.

1129. HU (C., K.) and FRAZIER (C., N.). — Vaginal cornification induced by swabbing and its bearing on the rat unit of oestrogenic substance. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 33, 326-328.

1130. HUBERMAN (J.) and ISRAELOFF (H., H.). — Therapeutic value and effects of amniotin in gonorrheal vaginitis in children. *J. am. med. Ass.*, 1934, 103, 18-21.

1131. HUEBOTTER (Fr.). — Die chinese Medizin zu Beginn des XX. Jahrhunderts und ihr historischer Entwicklungsgang. Leipzig, Schindler, 1927, cf. p. 179.

1132. HUESCHER (K.). — Der Einfluss von Ovarialhormonen auf die Uterusschleimhaut im Klimakterium. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 2844-2848.

I

1133. IKEI (R.). — Experimentelle Untersuchung des äusseren Einflusses auf den Sexualcyclus. *Fol. endocr.*, 1931, 6, 104-105., in *Ber. ges. Physiol.*, 1931, 292, 61.

1134. IMMAMURA (T.). — Studies upon relation between hormones and bacterial toxins, especially on influence of follicular liquid of ovarium or tetanus toxin in relation to uterine hormone. *Act. med. Kaijo*, 1929, 12, 249-255, in *J. am. med. Ass.*, 1932, 98, 323.

1135. IMPARATO (E.). — Influence des extraits ovariens sur le pH sanguin. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 165.

1136. IMPARATO (E.). — Action des extraits placentaires sur le pH sanguin. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 1190.

1137. INGLEBY (H.). — Influence of the sexual cycle on breast lesions. *Lancet*, 1932, 223, 835-837.

1138. INHOFFEN (H., H.). — Ueber das Neoergosterin. *Liebig's A.*, 1932, 497, 130-139.

1139. ISCOVESCO (H.). — Le lipoïde utéro-stimulant de l'ovaire. Propriétés physiologiques. *C. R. Biol.*, 1912, 73, 104.

1140. ITAGAKI (M.). — On the action of various extracts obtained from the cow's ovaries upon the muscular tissue of the uterus, intestine and blood vessels. *J. Physiol.*, 1917, 11, 27-28.

1141. ITO (M.) and HAYAZU (S.). — Forschung und Klinik. Neue vereinfachte Darstellungsmethoden des Brunsthormons und ein neues Phänomen desselben. *Münch. med. Woch.*, 1933, 80, 1969-1971.

1142. ITO (M.) and NOGAI (C.). — Klinische Erfahrungen über das Uteruswachstum durch das weibliche Sexualhormon Ovahormonbenzoatum oleosum. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 1336-1339.

1143. ITOI (I.). — On the counteraction between the follicular fluid and corpus luteum. *Jap. J. exp. Med.*, 1930, 8, 557-571, in *Ber. wiss. Biol.*, 1931, 18, 532.

J

1144. JADASSOHN (W.) und SCHAAF (F.). — Zur Frage der depigmentierenden Wirkung der l-Ascorbinsäure (Vitamin C) (Durch Follikelhormon erzeugte Hyperpigmentation und Vitamin C). *Klin. Woch.*, 1934, 13, 845-846.

- 1145.** JAFFE (H., L.) and MARINE (D.). — The influence of suprarenal cortex on the gonads of rabbits. *J. exp. Med.*, 1923, 38, 93-107.
- 1146.** JAHN (D.) und KESSELKAUL (O.). — Die Abhängigkeit des Blutjodspiegels von der Tätigkeit der Ovarien. *Dtsch. A. klin. Med.*, 1928, 161, 143-151.
- 1147.** JANNEY (J., C.). — The blood test for ovarian hormone. *Am. J. Obst.*, 1929, 18, 807-815.
- 1148.** JANNEY (J., C.). — Ovarian follicular hormone, a preliminary communication. *A. Surg.*, 1929, 18, 1241-1246.
- 1149.** JANNEY (J., C.) and WALKER (S., B.). — Estrogenic substances. I. Apparatus and methods for preparation of stable extracts from natural sources. *Endocr.*, 1930, 14, 101-108.
- 1150.** JANOT (M., M.). — Action des hormones cristallisées femelles sur le développement de quelques végétaux. *C. R. Acad. Sc.*, 1934, 198, 1175.
- 1151.** JANSON (PH.). — Mit sehr hohen Dosen Progynon behandelte primäre Amenorrhoe mit Uterushypoplasie. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 206.
- 1152.** JANSON (PH.). — Alopecia aerata und Hormonbehandlung. *Med. Klin.*, 1934, 30, 1597.
- 1153.** JASCHKE (R., TH. VON). — Klinische Erfahrungen über die praktische Brauchbarkeit der neuen Sexualhormonpräparate. *Dtsch., med. Woch.*, 1929, 55, 301-302.
- 1154.** JASON (PH.). — Eine seltene hormonalbedingte Vaginal- und Hauterkrankung und deren Heilung durch Follikelhormon. *Med. Welt.*, 1935, 9, 1326.
- 1155.** JAYLE (F.). — L'injection intramusculaire mensuelle de benzoate de folliculine en solution huileuse dans les troubles d'origine ovarienne. 2^e Cong. franç. Gynec., 1933, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1933, 28, 725.
- 1156.** JEANNENEY (G.). — De l'effet des injections hormonales sur l'évolution des greffes ovariennes. (L'épreuve hormonale, critère de vitalité et stimulant des greffes ovariennes). *Bull. Chir.*, 1935, 61, 513-514.
- 1157.** JEDLOWSKY (P.). — L'opoterapia sessuale negli stati depressivi. *A. Neurol.*, 1933, 14, 41-54.
- 1158.** JEFFCOATE (T., N., A.). — The relation of oestrin to abortion and parturition. *J. Obst.*, 1932, 39, 67-71.
- 1159.** JEFFCOATE (T., N., A.). — The occurrence of pituitary hormones in the urine in conditions unassociated with pregnancy. *Lancet*, 1932, 222, 662-665.
- 1160.** JEFFCOATE (T., N., A.). — Sterility due to ovarian dysfunction. *Brit. med. J.*, 1935, 1, 345-350.
- 1161.** JOACHIMOVITS (R.). — Studien zu Menstruation, Ovulation, Aufbau und Pathologie des weiblichen Genitales bei Mensch und Affe (*Pithecus fascicularis mordax*). I. Teil. *Biol. gen.*, 1928, 4, 447-540.
- 1162.** JOACHIMOVITS (R.). — Id. II. Teil. Eileiter und Ovar. *Biol. gen.*, 1935, 11, 281-348.
- 1163.** JOHNSTON (C., G.) and GOULD (V., L.). — The corpus luteum as the source of the follicular hormone. *Surg., Gyn.*, 1926, 42, 236-240.
- 1164.** JOHNSTONE (R., W.). — The new physiology of menstruation and its practical implications in obstetrics and gynecology. *Am. J. Obst.*, 1930, 19, 167-180.
- 1165.** JONGH (S., E. DE). — Der Einfluss von Menformon auf corpora lutea. *Act. neerl.*, 1932, 2, 160.
- 1166.** JONGH (S., E. DE). — Laktationshemmung durch Menformon. *Act. neerl.*, 1933, 3, 52-53.
- 1167.** JONGH (S., E. DE). — Menformon und Schwangerschaft. *Act. neerl.*, 1933, 3, 68-69.
- 1168.** JONGH (S., E. DE). — Weitere Untersuchungen über Laktationshemmung. *Act. neerl.*, 1933, 3, 88-90.

- 1169.** JONGH (S., E. DE). — Fortsetzung von Untersuchungen über den Angriffspunkt der Menformonwirkung auf die Mamma. *Act. neerl.*, 1933, 3, 99-100.
- 1170.** JONGH (S., E. DE). — Geschlechtshormone und Schleimhautabstossung in männlichen Genitalapparat. *Act. neerl.*, 1933, 3, 112-113.
- 1171.** JONGH (S., E. DE). — Geschlechtshormonen en slijmoleesaftstootend in de mannelijke Geslachtsorganen. *Nederl. Genees.*, 1933, 77, 3742-3744.
- 1172.** JONGH (S., E. DE). — Ueber die Milchproduktion der Ratte nach Menformonbehandlung. *Act. neerl.*, 1934, 4, 57-58.
- 1173.** JONGH (S., E. DE). — Biologische Wirkung von Marrian Krystallen (Trihydroxyoestrin. *Act. neerl.*, 1934, 4, 69-70.
- 1174.** JONGH (S., E. DE). — Paradoxe Menformonwirkungen und Vitamin A. *Act. neerl.*, 1934, 4, 70-72.
- 1175.** JONGH (S., E. DE). — Paradoxe Menformonwirkungen bei hypophysenlosen Tieren. *Act. neerl.*, 1934, 4, 98-99.
- 1176.** JONGH (S., E. DE). — Die Bedeutung des weiblichen Hormons (Menformon) für männliche Individuen. *Nederl. Genees.*, 1934, 78, 489-490 et 1208-1215.
- 1177.** JONGH (S., E. DE). — Paradoxe Wirkungen von Follikelhormon (Menformon) bei männlichen Tieren; ihre Beeinflussbarkeit durch männliches Hormon. *A. i. Pharmac.*, 1935, 50, 348-378.
- 1178.** JONGH (S., E. DE) und DESSAU (F.). — Endokrine Einfluss auf die Prostata der Maus. *Act. neerl.*, 1935, 5, 91-93.
- 1179.** JONGH (S., E. DE) und DINGEMANSE (E.). — Menformon und Lactation. *Nederl. Genees.*, 1931, 1, 1667-1668.
- 1180.** JONGH (S., E. DE) und KOBER (S.). — Die Aktivierung der Menformonwirkung bei weiblichen Tieren durch Hypophysenextracte. *Act. neerl.*, 1933, 3, 128-129.
- 1181.** JONGH (S., E. DE), KOBER (S.) und LAQUEUR (E.). — Ueber Identität des Brunsthormons (Menformon) aus Harn schwangerer Frauen und aus Harn trächtiger Pferde. I. *Bioch. Z.*, 1931, 240, 247-262.
- 1182.** JONGH (S., E. DE), KOBER (S.) und LAQUEUR (E.). — Ueber die Identität des Follikelhormons (Menformon) aus Harn schwangerer Frauen und trächtiger Pferde. II. *Bioch. Z.*, 1934, 270, 17-23.
- 1183.** JONGH (S., E. DE) und LAQUEUR (E.). — Milchsekretion und Menformon. *Klin. Woch.*, 1930, 9, 2344-2346. Id., *Act. neerl.*, 1930, 15, 471-473.
- 1184.** JONGH (S., E. DE) und LAQUEUR (E.). — Ueber die Ursache des Menstruellen Blutung. *Act. neerl.*, 1931, 1, 35-36.
- 1185.** JONGH (S., E. DE) und LAQUEUR (E.). — Ueber das Verhältnis der (Brunst) Dosis des Follikelhormons (Menformon) bei Ratten und Mäusen. *Act. neerl.*, 1933, 3, 33-35.
- 1186.** JONGH (S., E. DE) LAQUEUR (E.) und FREMERY (P. DE). — Die Konzentrationswirkungskurve des Follikelhormons (Menformon). *Bioch. Z.*, 1932, 250, 448-465.
- 1187.** JORES (A.) und WITTERN (V. VON). — Findet sich in der Gravidität eine Vermehrung des Uteruserregenden Hormons? *A. exper. Path.*, 1934, 174, 723-726.
- 1188.** JOSAM (H.). — Ueber den Einfluss der Ovarien auf die Blutbildung. *Z. klin. Med.*, 1928, 107, 151-161.
- 1189.** JOSEPH (S.). — Klinische Beobachtungen und Stoffwechsel. Untersuchungen nach Behandlung mit dem wasserlöslichen Ovarialhormon Follikulín. *A. Gyn.*, 1927, 132, 192-196.
- 1190.** JOSSE (A.). — Hyperféminisation expérimentale par la folliculine cristalline et amélioration de la ponte. *T. Vét.*, Paris, 1933.
- 1191.** JOURDAIN (J., A.). — Congestions frustes intermenstruelles. *T. Méd.*, Lyon, 1903.

- 1192.** JUHN (M.), AMOUR (F., E. D'), FAULKNER (G., H.) and GUSTAVSON (R., G.). — The production of female genital subsidiary characters and plumage sex characters by injection of human placental hormone in fowls. *J. exper. Zool.*, 1930, 56, 31-50. — Effect of the female hormone (oestrin) upon the sex type of the feathers of brown Leghorns. *Proc. Sex. Res.*, 388-395.
- 1193.** JUHN (M.), AMOUR (R., E. D') and GUSTAVSON (R., G.). — The plumage and oviduct response to the female hormone in fowls. *Endocr.*, 1930, 14, 349-354.
- 1194.** JUHN (M.), FAULKNER (G., H.) and GUSTAVSON (R., G.). — Feathers indicators of concentration of female hormone in blood. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 27, 1078-1080.
- 1195.** JUHN (M.), FAULKNER (G., H.) and GUSTAVSON (R., G.). — The correlation of rates of growth and hormone threshold in the feathers of fowls. *J. exp. Zool.*, 1931, 58, 69-106.
- 1196.** JUHN (M.) and GUSTAVSON (R., G.). — Effect of the female hormone upon the sex type of the feathers of brown Leghorns. *Anat. Rec.*, 1929, 44, 204.
- 1197.** JUHN (M.) and GUSTAVSON (R., G.). — A forty-eight hour test for the female hormone with capon feathers as indicator. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 27, 747-748.
- 1198.** JUVÉNAL. — Satire VI, cf. vers 615-616 et 626.

K

- 1199.** KAFKA (V.). — Hormonbefunde bei Schizophrenie. *Wien. med. Woch.*, 1935, 85, 30-31.
- 1200.** KAHLDEN (C. VON). — Ueber die kleincystische Degeneration der Ovarien und ihre Beziehungen zur dem sogenannten hydrops folliculi. *Bei. chem. Physiol.* 1902, 31, 1-102.
- 1201.** KAHNT (L., C.) and DOISY (E., A.). — The vaginal smear method of assay of the ovarian hormone. *Endocr.*, 1928, 12, 760-768.
- 1202.** KALLAS (H.). — Puberté précoce par parabiose. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 979.
- 1203.** KALLAS (H.). — Parabiose und Hypophysenvorderlappen. *Pflüger's A.*, 1929, 223, 232-250.
- 1204.** KALLAS (H.). — Parabiose, Geschlechtsdrüsen und Geschlechtsspezifischer Antagonismus. *Endokr.*, 1930, 6, 188-198.
- 1205.** KALLAS (H.). — Zur Frage nach der innersekretorischen Tätigkeit des infantilen Eierstockes. *Klin. Woch.*, 1930, 9, 1345-1346.
- 1206.** KAMINSTER (S.) and REYNOLDS (S., R., M.). — Motility in the transplanted, denervated uterus. *Am. J. Obst.*, 1935, 30, 295-402.
- 1207.** KANTER (A., E.), BAUER (C., P.) and KLAUWAUS (A., H.). — A new biologic test for hormones in pregnancy urine. *J. am. med. Ass.*, 1934, 103, 2026-2027.
- 1208.** KAPLAN (S.). — Nebennierenrindenhormone und Genitalsystem. *Endokr.*, 1932, 11, 321-324.
- 1209.** KAPLAN (S.). — Nebennierenrindenhormone und Genitalsystem. *Frank. Z.*, 1932, 44, 302-328.
- 1210.** KARP (L.) et KOSTKIEWICZ (B.). — Goitre colloidal expérimental provoqué par la folliculine. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 1339.
- 1211.** KATZMAN (P., A.). — A note on the effect of theelin, theelol and the luteinizing substance on reproduction. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 700-704.
- 1212.** KATZMAN (P., A.) and DOISY (E., A.). — Preparation of extracts of anterior-pituitary-like substance of urine of pregnancy. *J. biol. Chem.*, 1932, 98, 739-754.
- 1213.** KATZMAN (P., A.) and DOISY (E., A.). — The quantitative determination of small amounts of gonadotropic material. *J. biol. Chem.*, 1934, 106, 125-139.

- 1214.** KAUFMANN (C.). — Beziehungen zwischen weiblichen Sexualhormon und Blutcholesterin. *Bei. Path.*, 1930, 84, 453-459.
- 1215.** KAUFMANN (C.). — Weibliche Keimdrüsen und Fettstoffwechsel. *A. Gyn.*, 1931, 144, 285-291.
- 1216.** KAUFMANN (C.). — Umwandlung des Uterusschleimhaut einer kastrierten Frau aus dem atropischen Stadium in das sekretorischen Funktion durch Ovarialhormon. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 2058-2061.
- 1217.** KAUFMANN (C.). — Echte menstruelle Blutung bei kastrierten Frauen nach Zufuhr von Follikel- und corpus luteum Hormon. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 217-218.
- 1218.** KAUFMANN (C.). — Die Behandlung der Amenorrhöe mit hohen Dosen der Ovarialhormone. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 1557-1562.
- 1219.** KAUFMANN (C.). — Echte Menstruation bei einer kastrierter Frau durch Zufuhr von Ovarialhormonen. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 42-46.
- 1220.** KAUFMANN (C.). — Therapeutics with hormones of the ovary. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1934, 27, 849-863.
- 1221.** KAUFMANN (C.). — Die therapeutische Anwendung der weiblichen Keimdrüsenhormone. *Dtsch. med. Woch.*, 1935, 61, 861-867.
- 1222.** KAUFMANN (C.). — Therapeutics with ovarian hormones. *J. Obst.*, 1935, 42, 400-433.
- 1223.** KAUFMANN (C.). — Beitrag zur Theorie der menstruellen Blutung. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 1508-1511.
- 1224.** KAUFMANN (C.) und DUNKEL (W.). — Fettstoffwechsel und Brünsthormongehalt des tierischen corpus luteum. *Klin. Woch.*, 1927, 6, 2228-2229.
- 1225.** KAUFMANN (C.) und MUEHLBOCK (O.). — Leberglykogen und menstrueller Zyklus. *Klin. Woch.*, 1930, 9, 1170-1171.
- 1226.** KAUFMANN (C.), MUELLER (C.) und MUEHLBOCK (O.). — Untersuchungen über einen Stoffwechselwirksamen Extrakt des Ovariums. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 14-18.
- 1227.** KAUFMANN (C.), MUELLER (C.) und STEUBER (M.). — Untersuchungen über den Einfluss von Ovarialextrakten auf den Grundumsatz. *A. Gyn.*, 1932, 150, 430-445.
- 1228.** KAUFMANN (E.). — Ovarialhormon, Insulin und Kohlenhydratstoffwechsel. *Dtsch. med. Woch.*, 1929, 55, 650-652.
- 1229.** KEHL (R.). — Action de la folliculine de mammifère sur l'oviducte de la Tortue. *C. R. Biol.*, 1931, 105, 512.
- 1230.** KEITLER (H.). — Ueber das anatomische und funktionelle Verhalten der belassenen Ovarien nach Exstirpation des Uterus. *Monat. Geb.*, 1904, 20, 687-753.
- 1231.** KELLER (F.). — Ueber den Menstruationszyklus der menschlichen Scheide. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 641-655.
- 1232.** KELLY (G., L.). — The effect of injections of female sex hormone on conception and pregnancy in the guinea pig. *Anat. Rec.*, 1930, 45, 225.
- 1233.** KELLY (G., L.). — The effect of injections of female sex hormone estrin on conception and pregnancy in the guinea pig. *Surg., Gyn.*, 1931, 52, 713-772.
- 1234.** KEMP (T.) et PEDERSEN-BJERGAARD (K.). — De la teneur des fèces en folliculine. *C. R. Biol.*, 1932, 111, 326.
- 1235.** KEMP (T.) et PEDERSEN-BJERGAARD (K.). — De la teneur en folliculine du sang de Femmes enceintes et de la répartition de la folliculine entre les globules rouges et le plasma. *C. R. Biol.*, 1932, 111, 329.
- 1236.** KEMP (T.) et PEDERSEN-BJERGAARD (K.). — Cycle ovarien de la folliculine en particulier en ce qui concerne les conditions de résorption et d'élimination. *Ugesk. Laeg.*, 1932, 94, 215-248, in *J. am. med. Ass.*, 1932, 98, 2034.
- 1237.** KEMP (T.), SCHROEDER (G., E.) et PEDERSEN-BJERGAARD (K.). — Examens des hormones comme base du diagnostic. *Climacterium. Act. psychiat.*, 1933, 8, 583.

- 1238.** KEMP (T.) und PEDERSEN-BJERGAARD (K.). — Ueber die Aufnahme und Ausscheidungsverhältnisse der Follikulins beim Menschen. *Endokr.*, 1933, 13, 156-167.
- 1239.** KENNAWAY (E., L.). — The formation of a cancer producing substance from isoprene (2-methyl butadienes). *J. Path. Bact.*, 1924, 27, 233-238.
- 1240.** KENNAWAY (E., L.). — Experiments on cancer producing substances. *Brit. med. J.*, 1925, 2, 1-4.
- 1241.** KENNAWAY (E., L.). — Further experiments on cancer producing substances. *Bioch. J.*, 1930, 24, 497-504.
- 1242.** KENNEDY (W., P.). — The ganglion cervicalia uteri and the oestrous hormone. *Edinb. Obst. Soc.*, Session 88, 1928-29, in *Edinb. med. J.*, 1929, 36, 75-88.
- 1243.** KENNEDY (W., P.). — Endocrine therapy in dysmenorrhoea. *Brit. med. J.*, 1932, 1, 746-748.
- 1244.** KEYE (J., D.). — Periodic variation in spontaneous contraction in uterine muscle in relation to oestrous cycle and early pregnancy. *Bull. Hopkin's*, 1923, 34, 60-63.
- 1245.** KHAYYAL (M., A.) and SCOTT (C., M.). — The oxygen consumption of the isolated uterus of the rat and mouse. *Q. J. Physiol.*, 1934, 24, 249-259.
- 1246.** KHAYYAL (M., A.) and SCOTT (C., M.). — The effect of ovarian extracts on the oxygen consumption of the uterus. *Q. J. Physiol.*, 1935, 26, 77-83.
- 1247.** KIMM (H., T.) and ALLEN (C., M. van). — Hemophilia : prevention and treatment of bleeding with ovarian extract. *J. am. med. Ass.*, 1932, 99, 991-993.
- 1248.** KING (A., G.). — Uterine reaction to sex hormones in the immature guinea pig. *Endocr.*, 1934, 18, 539-542.
- 1249.** KING (J., L.). — Menstrual records and vaginal smears in a selected group of normal women. *Carnegie Inst., Contribution to Embryology*, n° 95, 1926, 18, 79-94.
- 1250.** KING (J., L.). — Observations on the activity and working power of the uterine muscle of the non pregnant sow. *Am. J. Physiol.*, 1927, 81, 725-737.
- 1251.** KING (J., L.). — Oxygene usage of uterine muscle of the sow. *Am. J. Physiol.*, 1932, 99, 631-637.
- 1252.** KING (J., L.). — Endometrial hyperplasia and its relation to endocrine dysfunction. *Am. Obst.*, 1933, 26, 582-587.
- 1253.** KING (J., L.) and KING (A., G.). — Effect of theelin on immature guinea pigs. *Proc. Soc. Biol. Med.*, 1932, 29, 1060-1063.
- 1254.** KING (J., T.) and PATTERSON (E.). — Effects of ovarian preparations on symptoms of the menopause and on basal metabolism. *J. am. med. Ass.*, 1928, 91, 1423-1427.
- 1255.** KITAGAWA (S.). — Recherches expérimentales sur l'influence de la surrénalectomie sur les organes génitaux femelles. *Nippon Fujinka gak.*, 1927, 22, 11-12, in *Biol. Abst.*, 1927, 4, 400, n° 4253.
- 1256.** KLAR (K.). — Zur paradoxen Keimdrüsentherapie. *Dtsch. med. Woch.*, 1933, 59, 1507-1508.
- 1257.** KLEIN (G.). — Ueber Ursache und Bedeutung der menschlichen Blütung. *Münch. med. Woch.*, 1911, 58, 997-1000.
- 1258.** KLEIN (M.). — Est-il possible de provoquer le rut par l'hyperémie expérimentale du tractus génital ? *C. R. Biol.*, 1927, 97, 296.
- 1259.** KLEIN (M.). — Le mécanisme d'action de l'hormone ovarienne se réduit-il à une simple hyperémie ? *C. R. Biol.*, 1927, 97, 299.
- 1260.** KLEIN (M.) et KLEIN (L.). — Sur la sensibilité du muscle utérin à l'hormone post-hypophysaire chez la Lapine. Ses variations au cours du cycle ovarien et au cours de la grossesse. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 821.
- 1261.** KLEINER (I., S.), WEISMAN (A., I.) and BAROWSKY (H.). — An investigation of the new biologic test for hormones in pregnancy urine. Preliminary report. *J. am. med. Ass.*, 1935, 104, 1318-1319.

1262. KLEMOLA (V.) und HOHLWEG (W.). — Ueber Vitaminmangel und Keratinisierungsercheinungen. *Z. Vitam.*, 1933, 2, 249-253.

1263. KLINKENBERG (H.). — Ueber die Sexualhormonalen Vorgänge beim Menstruations Zyklus und bei pathologischen Blutungen. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 1057-1061.

1264. KLUSMANN (E.) und SIMOLA (P., E.). — Zur Bestimmung der A-Vitaminwirkung mittels der Kolpokeratose methodik. *Bioch. Z.*, 1933, 258, 194-197.

1265. KNAUS (E., J.). — Welche Zellen der menschlichen Hypophyse bilden aussehalb der Schwangerschaft das Vorderlappengeschlechthormon (V. L. G. H.) ? *Klin. Woch.*, 1932, 11, 1020-1021.

1266. KNAUS (H.). — Zur Physiologie des corpus luteum. *A. Gyn.*, 1929, 138, 201-216.

1267. KNAUS (H.). — Eine neue Methode zur Bestimmung des Ovulationstermines. *Zent. Gyn.*, 1929, 53, 2193-2203.

1268. KNAUS (H.). — Ueber die Periodizität genitaler Blutungen und ihre Ursachen. *Med. Klin.*, 1935, 31, 371-375 et 410-412.

1269. KOBER (S.). — Eine kolorimetrische Bestimmung des Brunsthormons (Menformon). *Bioch. Z.*, 1931, 239, 209-212.

1270. KOBER (S.). — Die Ausscheidung von Follikelhormon (Oestron) im Harn der trächtigen Stute. *Act. neerl.*, 1935, 5, 34-35.

1271. KOBER (S.). — Ueber Sexualhormone bei den Haustieren. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von Prof. Küst in dieser Wochenschrift, 1934, 5, 1782. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 381.

1272. KOCH (F., C.). — The extraction, distribution and action of testicular hormones. *J. am. med. Ass.*, 1931, 96, 937-939.

1273. KOCH (W.). — Hormonale Sterilitätsbehandlung. *Dtsch. tier. Woch.*, 1934, 42, 433-437.

1274. KOCH (W.). — Ueber Hormonale Beeinflussung des Geschlechtes beim Hunde. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 141-143.

1275. KOCH (W.). — Ueber den Einfluss von Prolan auf die Legetätigkeit der Vögel. I. Versuche an Hühnern, deren Legetätigkeit gestört war. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 1647-1648.

1276. KOCHMANN (M.). — Prüfung von Ovarialpräparaten des Handels. *A. exper. Path.*, 1928, 137, 187-200.

1277. KOCHMANN (M.). — Prüfung von Ovarialpräparaten des Handels. *A. exper. Path.*, 1929, 143, 57-64.

1278. KOCHMANN (M.). — Zur Methodik der Auswertung des weiblichen Sexualhormons. I. Allgemeine Methodik und Berechnung der Ergebnisse. *A. exper. Path.*, 1930, 152, 47-51.

1279. KOCHMANN (M.). — II. Unterschied der Rattenund Mäusseinheit bei wasser- und ölgelösten Hormon und über seine Wirkungsweise. *A. exper. Path.*, 1930, 152, 52-56.

1280. KOCHMANN (M.). — Wertbestimmung des Follikelhormons in Handelspräparaten. *A. exper. Path.*, 1935, 177, 526-531.

1281. KOCHMANN (M.) und WAGNER (W.). — Ueber das Stoffwechselhormon des Eierstockes. *Z. exp. Med.*, 1926, 53, 705-716.

1282. KOCSIS (A.). — Ueber die Rolle der weiblichen Sexualhormon bei der Manifestation der Hämophilie. *Mag. Orv.*, 1931, 12, 482, in *Ber. wiss. Biol.*, 1932, 20, 457.

1283. KOEHLER (G.). — Ovarialhormon und Grundumsatz. *Klin. Woch.*, 1929, 8, 502-503.

1284. KOFLER (A.) und HAUSSCHILD (A.). — Ueber die Kristallfomen und Schmelzpunkte des α -Follikelhormons. *Z. physiol. Chem.*, 1934, 224, 150-154.

1285. KOIDE (T.). — Ueber den Einfluss der Keimdrüsenpräparate auf die experimentelle Atheromatose (Cholesterintypus) des Kaninchens. II. Ueber den Einfluss des Ovariumpräparates. *Fol. endocr.*, 1930, 6, 57-58, in *Ber. ges. Physiol.*, 1931, 60, 669.

1286. KOK (F.) und SEEL (H.). — Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Uterusfunktion zu den zyklischen Vorgängen an der Ovarien. *A. exper. Path.*, 1929, 145, 1-18.

1287. KOLB (K.). — Mitteilung über einen Verfügungsversuch bei der Ziege durch Ovartransplantation. *Wien. med. Woch.*, 1923, 24, 1999.

1288. KONSTANTINOFF (W.) und MITLIN (M.). — Die Behandlung der Uterusblutung mit Follikulin. *Z. Akus.*, 1934, 45, 369-375, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 29, 237.

1289. KORENCHEWSKY (V.). — The sexual glands and metabolism. III. The influence of injection of testicular or ovarian emulsions upon the nitrogen and gaseous metabolism of dogs and rabbits. *Brit. J. exp. Path.*, 1925, 6, 158-172.

1290. KORENCHEWSKY (V.). — Influence of cryptorchidism and of castration on body weight, fat deposition, sexual and endocrine organs of male rats. *J. Path. Bact.*, 1930, 33, 607-636.

1291. KORENCHEWSKY (V.) and DENNISON. — The effect of oestrone on normal and castrated male rats. *Bioch. J.*, 1934, 28, 1474-1485.

1292. KORENCHEWSKY (V.) and DENNISON (M.). — The effect on male rats of the simultaneous administration of male and female sexual hormones and the relation to the assay of the hormones. *Bioch. J.*, 1934, 28, 1486-1499.

1293. KORENCHEWSKY (V.) and DENNISON (M.). — Histological changes in the organs of rat injected with oestrone alone or simultaneously with oestrone and testicular hormone. *J. Path. Bact.*, 1935, 41, 323-338.

1294. KORENCHEWSKY (V.), DENNISON (M.) and SIMPSON (S., L.). — The prolonged treatment of male and female rats with androsterone and its derivatives, alone or together with oestrone. *Bioch. J.*, 1935, 29, 2534-2552.

1295. KOSTITCH (S.) et TELEBAKOVITCH (A.). — Sur un rythme vaginal chez les animaux ovariectomisés. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 51.

1296. KOSTKIEWICZ (BR.). — Influence de la folliculine sur les glandes endocrines. *Polska Gaz. Lek.*, 1935, 14, 289-293, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 30, 320.

1297. KOZELKA (A., W.) and GALLAGHER (T., F.). — Effect of male hormone extracts, theelin and theelol on the chick embryo. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 31, 1143-1144.

1298. KRAUL (L.). — Der Einfluss der Innervation auf den Eierstock. *A. Gyn.*, 1927, 131, 600-649.

1299. KRAUL (L.). — Certain new observations on the action of the anterior pituitary. *Am. J. Obst.*, 1931, 21, 301-319.

1300. KRAUL (L.). — Die Beeinflussung der Hypophysenvorderlappenfunktion durch hormonale Substanzen und deren praktische Bedeutung. *A. Gyn.*, 1932, 148, 65-80.

1301. KRAUL (L.) und HALTER (G.). — Die Beziehungen des weiblichen Genitales zum Grundumsatz. *Z. Geb.*, 1924, 87, 606-613.

1302. KRAUL (L.) und SIMON (S.). — Der Einfluss der Hormone auf die Funktion der Uterusmuskulatur. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 1505-1511.

1303. KRAUS (E., J.). — Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. *Beit. Path.*, 1914, 58, 159-210.

1304. KRAUS (E., J.). — Ueber die Ausscheidung der Hormone des Hypophysenvorderlappens in Harn bei endokrinen Erkrankungen. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 687-688.

1305. KREIS (J.). — Hormones sexuelles et menstruation. *Gynéc.* 1935, 34, 146-174.

- 1306.** KREITMAIR (H.). — Die Beziehung Mauseinheit/Ratteneinheit beim Brunsthormon. *A. exper. Path.*, 1933, 164, 576-584.
- 1307.** KROC (R., L.) and MARTIN (S., J.). — The relation of bilateral suprarenalec-tomy and subsequent extract therapy on the albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1934, 108, 438-448.
- 1308.** KRONER (J.). — Ein bemerkenswerter Fall von endokrin betonten Gelenk-rheumatismus. *Münch. med. Woch.*, 1929, 76, 1131-1133.
- 1309.** KRŠNYAK (M.). — A kauca petefészecystáinak hormontartalma. Teneur en hormone des kystes ovariens de la Jument. *T. Vét.*, Budapest, 1932, in *Berl. tier. Woch.*, 1933, 49, 778.
- 1310.** KUDRJASHOV (B., A.). — Synthese von Follikulin im Organismus des weiblichen bei A-Avitaminose. *A. exper. Path.*, 1935, 178, 294-304.
- 1311.** KUECKENS (H.). — Zur Frage der zyklischen Veränderungen der Mamma und des menschlichen Scheidenepithels. *Z. Geb.*, 1929, 96, 55-76.
- 1312.** KUEST (D.). — Der derzeitige Stand der hormonalen Trächtigkeitsfeststellung bei der Stute. *Dtsch. tier. Woch.*, 1932, 40, 336-339.
- 1313.** KUEST (D.). — Ueber Sexualhormone bei den Haustieren. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 1782-1784.
- 1314.** KUEST (D.). — Ueber Sexualhormone bei den Haustieren. *Berl. tier. Woch.*, 1934, 50, 737-741.
- 1315.** KUEST (D.) und STRUCK (M.). — Untersuchungen über die Ausscheidung im Harn und im Blute trägender Sauen. *Dtsch. tier. Woch.*, 1934, 42, 54-56.
- 1316.** KUEST (D.) und VOGT. — Versuch über die Möglichkeit der Trächtigkeitsfeststellung beim Schafe durch den Nachweis von Geschlechtshormonen im Harn und Blute. *Dtsch. tier. Woch.*, 1934, 42, 241-243.
- 1317.** KUEST (D.) und VOGT. — Nachweis der Sexualhormone bei der Ziege und ihre Auswertungsmöglichkeit für die hormonale Trächtigkeitsfeststellung. *Tier. Rundsch.*, 1934, 40, 589-591, in *Jahr. vet.*, 1935, 56, 56.
- 1318.** KUEST (D.) und ZUMBAUM. — Vergleichende Untersuchungen über die Trächtigkeitsfeststellung der Stute durch Hormonachweis im Harn und im Blute. *Dtsch. tier. Woch.*, 1931, 39, 761-763.
- 1319.** KUEST (D.) und ZUMBAUM. — Weitere Untersuchungen über den hormonalen Trächtigkeitsnachweis bei der Stute. *Dtsch. tier. Woch.*, 1932, 40, 161-166.
- 1320.** KUIPERS (F., C.). — Hydroxyoestrin (female sex hormone) in large doses for treatment of human chronic rheumatoid arthritis. *Nederl. Geneess.*, 1935, 79, 5122-5135.
- 1321.** KULKA (E.). — Unsere Erfahrungen mit Uden bei der Aufzucht von Frühgeborenen. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 2238-2241.
- 1322.** KULKA (E.). — Vergleichende Untersuchungen über Schwangerschaftveränderungen der Nebennieren. *A. Gyn.*, 1934, 157, 259-266.
- 1323.** KUN (H.). — Psychisme Feminierung und Hermaphrodisierung von Männchen durch weibliches Sexualhormon (Progynon). *Anz. Wien.*, 1933, n° 18, 184-188, in *Ber. ges. Physiol.*, 1934, 76, 145.
- 1324.** KUN (H.). — Psychisme Feminierung und Hermaphrodisierung von Männchen durch weibliches Sexualhormon (Progynon). *Endokr.*, 1934, 13, 311-323.
- 1325.** KUN (H.) und BURCHARDT (H.). — Unspezifische Wirkungen des weiblichen Sexualhormons (Progynon). Haarwachstum und Blutbeschaffenheit. *Pflüger's A.*, 1932, 230, 776-787.
- 1326.** KUN (H.) und BURCHARDT (H.). — Der Einfluss des weiblichen Sexualhormons auf Haarwachstum und Blutbeschaffenheit. *Fort. Med.*, 1933, 51, 137-138.
- 1327.** KUN (H.) und PECZENIK (O.). — Geschlechtsspezifische Wirkung der Sexualhormone auf den Kreatinstoffwechsel. *Pflüger's A.*, 1935, 236, 471-480.

- 1328.** KUNDE (M., M.), AMOUR (F., E. D'), CARLSON (A., J.) and GUSTAVSON (R., G.). — Studies on metabolism. VIII. The effect of estrin injections on the basal metabolism, uterine endometrium, lactation, mating and maternal instinct in the adult dog. *Am. J. Physiol.*, 1930, 95, 630-640.
- 1329.** KUNDE (M., M.), AMOUR (F., E. D'), CARLSON (A., J.) and GUSTAVSON (R., G.). — Basal metabolism and other observation following oestrin injections. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 27, 745-747.
- 1330.** KUNDE (M., M.), AMOUR (F., E. D'), GUSTAVSON (R., G.) and CARLSON (A., J.). — Effect of oestrin injections on reproductive organs, hypophysis, kidney, adrenals, thyroid, and blood vascular system. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 28, 122-123.
- 1331.** KUNDE (M., M.), AMOUR (F., E. D'), GUSTAVSON (R., G.) and CARLSON (A., J.). — The effect of oestrin administration on the reproductive and blood vascular systems : the thyroid, thymus, hypophysis, adrenals, kidneys liver and spleen. *Am. J. Physiol.*, 1931, 96, 677-682.
- 1332.** KUNDE (M., M.), CARLSON (A., J.) and PROUD (T.). — The ovary in experimental hypo and hyperthyroidism. *Am. J. Physiol.*, 1929, 88, 747-753.
- 1333.** KUNDE (M., M.), DYKE (H., B. VAN), WALLEN-LAWRENCE (Z.), KAMM (O.) and CARLSON (A., J.). — Comparison of the effects of oestrin, theelin, gonad-stimulating substance from pregnancy urine, and anterior pituitary hormone on the basal metabolism, mating, and maternal instinct, lactation and the reproductive system of normal and castrate female dogs. *Proc. am. physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1931, 97, 538.
- 1334.** KUNDE (M., M.) and PROUD (T.). — The ineffectiveness of vaginal smears in predicting the oestrous cycle in the rabbit. *Proc. am. physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1928, 85, 386. Id., *Am. J. Physiol.*, 1929, 88, 446-452.
- 1335.** KURZROK (R.). — The estimation of oestrin and the follicle stimulating hormone in the urine as an index of therapy in menstrual dysfunction. *Endocr.*, 1932, 16, 361-365.
- 1336.** KURZROK (R.). — Follicular hormone in the urine as an index of therapy in the menopause. *Endocr.*, 1932, 16, 366-368.
- 1337.** KURZROK (R.), KIRMAN (I.) and GREELMAN (M.). — Studies relating to the time of human ovulation. *Am. J. Obst.*, 1934, 28, 319-333.
- 1338.** KURZROK (R.) and RATTNER (S.). — The relation of amenorrhea accompanied by genital hypoplasia to the follicular hormone in the urine. *Am. J. Obst.*, 1932, 23, 689-694.
- 1339.** KURZROK (R.), WILSON (L.) and CASSIDY (M.). — The treatment of amenorrhea with large doses of estrogenic hormone. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 771-786.
- 1340.** KUSCHINSKY (G.). — Ueber die Bedingungen der Hypophysenvorderlappen-sekretion und ihre Folgen für den Ablauf des Cyklus. *A. exper. Path.*, 1931, 162, 183-196.
- 1341.** KUTZ (R., L.), MC KEOWN (T.) and SELYE (H.). — Effect of salt treatment on certain changes following adrenalectomy. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 331-332.
- 1342.** KYLIN (E.). — Zur Frage der inneren Sekretion des Sexualdrüsen. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 367. Id., *Z. exp. Med.*, 1926, 51, 599-602.
- 1343.** KYLIN (E.). — Zur Frage der inneren Sekretion des Sexualdrüsen. Mitt. 6. Ueber die Behandlung der essentiellen Hypertoniekrankheit mit Sexualdrüsenextrakt. *Zent. inn. Med.*, 1926, 47, 501-507.

L

- 1344.** LABHARDT (A.). — L'hypofonction ovarienne. *Gynéc.*, 1935, 34, 690-691.
- 1345.** LACASSAGNE (A.). — Apparition du cancer de la mamelle chez la Souris mâle soumise à des injections de folliculine. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, 195, 630.

- 1346.** LACASSAGNE (A.). — Métaplasie épidermoïde de la prostate chez la Souris, par des injections répétées de fortes doses de folliculine. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 590.
- 1347.** LACASSAGNE (A.). — Influence d'un facteur familial dans la production par la folliculine de cancers mammaires chez la Souris mâle. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 427.
- 1348.** LACASSAGNE (A.). — Action de la folliculine sur la fécondité de la Souris mâle. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 469.
- 1349.** LACASSAGNE (A.). — Action de la folliculine sur la fécondité du Lapin mâle. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 579.
- 1350.** LACASSAGNE (A.). — Sur la pathogénie de l'adéno-carcinome mammaire de la Souris. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 937.
- 1351.** LACASSAGNE (A.). — Action de la folliculine sur le développement des organes génitaux du Lapin mâle. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 95.
- 1352.** LACASSAGNE (E.). — Modifications progressives de la structure du conduit tubo-utérin, chez des Lapines soumises, à partir de la naissance, à des injections répétées d'œstrone (folliculine). *C. R. Biol.*, 1935, 120, 685.
- 1353.** LACASSAGNE (A.). — Modifications de l'épithélium vésical chez la Souris atteinte de rétention urinaire à la suite d'injections d'œstrone. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 833.
- 1354.** LACASSAGNE (A.). — Modifications progressives de l'utérus de la Souris sous l'action prolongée de l'œstrone. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 1156.
- 1355.** LACASSAGNE (A.). — Un cancer d'origine hormonale, l'adéno-carcinome mammaire de la Souris. *Paris méd.*, 1935, 25, 233-240.
- 1356.** LACASSAGNE (A.) et NYKA (W.). — A propos d'une pathogénie de l'adéno-carcinome mammaire : recherche de la folliculine dans le colostrum. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 844.
- 1357.** LACASSAGNE (A.) et VILLELA (E.). — Processus histologique de la métaplasie épidermoïde des lobes prostatiques postérieurs chez la Souris mâle folliculinée. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 870.
- 1358.** LAFFONT (A.) et CHIAPPONI (L.). — Traitement de quelques troubles menstruels par la folliculine. *Gaz. méd.*, 1930, 100-104.
- 1359.** LAIGNEL-LAVASTINE (P., M.). — Des troubles psychiques par perturbation des glandes à sécrétion interne. *XIII^e Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes de France et pays de langue française*, Dijon, avril 1908, Paris, 1908, Masson, pp. 67-90.
- 1360.** LAMY (F.). — Des métrorragies chez les jeunes filles à l'époque de la puberté. *T. Méd.*, Nancy, 1896.
- 1361.** LANE (C., E.). — Some influence of oestrin on the hypophyseal gonad complex of the immature female rat. *Am. J. Physiol.*, 1935, 110, 681-685.
- 1362.** LANGE (F.). — Ueber weibliche Sexualhormone. VI. Mitt. Ermittlungen über die Grundlagen einer Verwertbarkeit der Brunstreaktion der Maus zur biologischen Wertbestimmung des Zyclushormons. *Z. exp. Med.*, 1926, 51, 284-329.
- 1363.** LANGSTON (W., C.) and ROBINSON (B., L.). — Castration atrophy. A chronological study of uterine changes following bilateral ovariectomy in the albino rat. *Endocr.*, 1935, 19, 51-62.
- 1364.** LANIEZ. — Action défavorable de la folliculine dans le syndrome de petite hyperthyroïdie féminine. *Réunion médico-chirurgicale des Hôpitaux de Lille*, in *Presse méd.*, 1935, 43, 414.
- 1365.** LAQUEUR (E.). — Ueber das Hormon des östrichen Zyklus. II. Beitrag zu den chemischen und pharmakologischen Eigenschaften und zur Eichung eines östrogenen Hormons. *Dtsch. med. Woch.*, 1926, 52, 52-55.
- 1366.** LAQUEUR (E.). — Ueber weibliche Sexualhormon insbesondere das Menformon. *Klin. Woch.*, 1927, 6, 390-396.

- 1367.** LAQUEUR (E.). — Ueber weibliche (Sexual) Hormone insbesondere das Menformon. *Münch. med. Woch.*, 1927, 74, 2045-2050.
- 1368.** LAQUEUR (E.). — Ueber das weibliche Sexualhormone (Menformon) insbesondere seine Eichung. *A. exper. Path.*, 1928, 128, 73-87.
- 1369.** LAQUEUR (E.). — Antwort auf die vorstehende Erwiderung von O. O. Fellner. *Dtsch. med. Woch.*, 1928, 54, 922.
- 1370.** LAQUEUR (E.). — *Nederl. Vereniging voor Biochemie, Chem. W.*, 1929, n° 52 [d'après DINGEMANSE, DE JONGH, KOBER et LAQUEUR, 627].
- 1371.** LAQUEUR (E.). — Zur Eichung brünstgebender Stoffe. Ein Wort über therapeutischen Wirkungswert. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 339-341.
- 1372.** LAQUEUR (E.). — Zur Eichungsproblem des Follikelhormons und seinen Derivate. Bemerkungen zur der gleichnamigen Arbeiten von W. Schöller. M. Döhrn und W. Hohlweg in dieser Wochenschrift, 1935, 826. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 1112.
- 1373.** LAQUEUR (E.). — Männliche und weibliche Hormon. *Schw. med. Woch.*, 1935, 65, 1042-1046.
- 1374.** LAQUEUR (E.), BORCHARDT (E.), DINGEMANSE (E.) und JONGH (S., E. DE). — Ueber weiblichen Sexualhormon. Menformon. IX. Weitere Erfahrungen über die Wirkung auf die Brustdrüse, Menformon als Hormon ihrer normalen Ausbildung. *Dtsch. med. Woch.*, 1928, 54, 465-467.
- 1375.** LAQUEUR (E.), BORCHARDT (E.) und JONGH (S., E. DE). — Ueber weibliches (Sexual) hormon im besonderen das Menformon. *A. Entw.*, 1927, 112, 350-386.
- 1376.** LAQUEUR (E.), DINGEMANSE (E.) und FREUD (J.). — Reinigung des männlichen Hormone durch fraktionierte Hochvakuumdestillation. *Naturw.*, 1931, 19, 166.
- 1377.** LAQUEUR (E.), DINGEMANSE (E.), HART (P., C.) und JONGH (S., E. DE). — Ueber das Vorkommen weiblichen Sexualhormon (Menformon) im Harn von Männern (VI. Mitt.). *Klin. Woch.*, 1927, 6, 1859.
- 1378.** LAQUEUR (E.), FREUD (J.) und JONGH (S., E. DE). — Paradoxal Wirkung von Menformon. *Act. neerl.*, 1932, 2, 29.
- 1379.** LAQUEUR (E.), HART (P., C.) und JONGH (S., E. DE). — Ueber weibliches Sexualhormon (Menformon) das Hormon des östrischen Zyklus. III. Bemerkungen zur Eichung reaktivierenden Einfluss auf senilen Mäuse; antimaskuline Wirkung. *Dtsch. med. Woch.*, 1926, 52, 1247-1252.
- 1380.** LAQUEUR (E.), HART (P., C.) and JONGH (S., E. DE). — Menformon, the hormone of the oestrous cycle. Reactivation of senile mice, anti-masculine effect, effect on metabolism. *Verslag. Akad. Wetenschappen Amsterdam*, 1926, 35, 329-335, in *Physiol. Abst.*, 1926, 11, 380.
- 1381.** LAQUEUR (E.), HART (P., C.) und JONGH (S., E. DE). — Ueber weibliches Sexualhormon (Menformon). VII. Ueber die Wirkung von Ovarialhormon im besonderen von Menformon *per os*, und über Bedeutung der Verteilung der Dosis. *Dtsch. med. Woch.*, 1927, 53, 1583-1584.
- 1382.** LAQUEUR (E.), HART (P., C.) and JONGH (S., E. DE). — A note on the preparation from placenta of a female sexual hormone (Menformon) in water soluble form and on some of its properties. *Lancet*, 1927, 212, 1126-1128.
- 1383.** LAQUEUR (E.), HART (P., C.), JONGH (S., E. DE) und WISENBEEK (I., A.). — Ueber das Hormon des östrischen Zyklus. II. Beitrag zu der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften und zur Eichung eines östrogenen Hormons. *Dtsch. med. Woch.*, 1926, 52, 4-6.
- 1384.** LAQUEUR (E.) and JONGH (S., E. DE). — A female (sexual) hormone. *J. am. med. Ass.*, 1928, 91, 1169-1172.
- 1385.** LAQUEUR (E.) und JONGH (S., E. DE). — Ueber weibliches (Sexual) Hormon, Menformon. X. Weitere Erfahrungen über Wirkung oraler Gaben. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 1851-1853.

1386. LAQUEUR (E.) and JONGH (S., E. DE). — Standardisation of the female sexual hormone. *Lancet*, 1928, 2, 1179-1181.

1387. LAQUEUR (E.) und JONGH (S., E. DE). — Zur Wirkung des weiblichen Sexualhormons Menformon, insbesondere auf die Mamma, zugleich ein Beitrag zur Bedeutung der Dosierung von biologisch wirksamen Präparaten. *Monat. Geburtsh.*, 1928, 80, 425-441.

1388. LAQUEUR (E.) and JONGH (S., E. DE). — On the standardisation of the female sexual hormone, especially of pure watersoluble preparations (Menformon). *J. Pharm. exper. Ther.*, 1929, 36, 1-28.

1389. LAQUEUR (E.), JONGH (S., E. DE) et DINGEMANSE (E.). — De l'hormone femelle (Menformon) dans les organismes mâles; quelques mots sur la notion de spécificité. *A. neerl. Physiol.*, 1929, 14, 276-280.

1390. LAQUEUR (E.), JONGH (S., E. DE) und TAUSK (M.). — Ueber weibliches Sexualhormon, Menformon. V. Ueber den feminisierenden Einfluss des Menformons auf die unentwickelte Brustdrüse. *Dtsch. med. Woch.*, 1927, 53, 867-868.

1391. LAQUEUR (E.), WAGNER (G., A.) und VELDEN (R. VAN DER). — Bewertung der Ovarialtherapie. Leipzig, G. Thieme, 1933.

1392. LAROCHE (G.). — Opothérapie endocrinienne. 2^e édit., Paris, Masson, 1933.

1393. LAROCHE (G.) et MEURS-BLATTER (L.). — Traitement médical de l'insuffisance ovarienne. 3^e Congr. franç. Gyn., Paris, mai 1934, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 513-572.

1394. LAROCHE (G.) et MEURS-BLATTER (L.). — Recherches cliniques sur la lutéine et l'hormone gonadotrope antéhypophysaires dans les hémorragies génitales. 4^e Congr. franç. Gyn., Salies-de-Béarn, 1935, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1935, 30, 835-837.

1395. LAROCHE (G.), SIMONNET (H.) et HUET (J., A.). — Contribution à l'étude des variations du taux de la folliculine chez la Femme. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 285.

1396. LASSEN (H., C., A.) und BRANDSTRUP (E.). — Serial studies on occurrence of prolan A and B in urine of women castrated by X ray treatment or by operation. *Act. obst.*, 1934, 14, 89-114.

1397. LÁSZLO (H.). — Follicular (oestrus) hormone and plant tumours. *Nature*, 1935, 136, 516.

1398. LATASTE (F.). — Rythme vaginal des mammifères. *C. R. Biol.*, 1893, 45, 135-146 (Mémoires).

1399. LATHROP (A., E., C.) and LOEB (L.). — Further investigations on the origin of tumors in mice. III. On the part played by internal sécrétion on the spontaneous development of tumors. *J. Canc. Res.*, 1916, 1, 1-20.

1400. LAUBER (H.) und RAMM (C.). — Prognose und Therapie der arthropathia ovaripriva. *Münch. med. Woch.*, 1930, 77, 89-90.

1401. LAURENT-GÉRARD (P.) et SIMONNET (H.). — Recherches expérimentales sur l'interférométrie. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 854.

1402. LAURENT-GÉRARD (P.) et SIMONNET (H.). — De l'existence de ferments de défense spécifiques dans l'organisme et de leur mesure par la méthode interférométrique. *C. R. Biol.*, 1935, 118, 1171.

1403. LAWRENCE (C., H.) and ROWE (A., W.). — Studies of the endocrine glands. III. The thyroid. *Endocr.*, 1928, 12, 377-450.

1404. LAWSON-TAIT. — Removal of normal ovaries. *Brit. med. J.*, 1879, 1, 813-814.

1405. LAWSON-TAIT. — Note on the relations of ovulation and menstruation. *Med. Times*, 1884, 1, 619-624.

1406. LEE (M., O.). — Studies on the oestrous cycle in the rat. *Endocr.*, 1925, 9, 410-420.

1407. LEE (M., O.). — Studies on the oestrous cycle in the rat. II. The effect of thyroparathyroidectomy and parathyroidectomy. *Endocr.*, 1926, 10, 43-55.

- 1408.** LEE (M., O.). — Studies on the oestrous cycle in the rat. IV. The basal metabolism during the oestrus cycle. *Am. J. Physiol.*, 1928, 86, 694-705.
- 1409.** LEE (M., O.) and BUSICK (E., F. VAN). — Studies on vigor. XV. The effect of thyroidectomy on spontaneous activity of the rat with a consideration of the relation of the basal metabolism to spontaneous activity. *Am. J. Physiol.*, 1928, 84, 321-329.
- 1410.** LEHMANN (J.). — Zur Frage der Geschlechtsspezifität der Keimdrüseninkrete. Inkretwirkung und Veränderung der Kastrationshypophyse der Ratte. *Pflüger's A.*, 1927, 216, 729-748.
- 1411.** LEHMANN (J.). — Ueber das Strukturbild der Hypophyse kastrierter und nicht kastrierter Ratten unter dem Einfluss parenteral und enteral zugeführter Placentasubstanzen. *Virchow's A.*, 1928, 268, 346-373.
- 1412.** LEHWIRTH (S.). — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der weiblichen Sexualhormone auf den Kohlehydratstoffwechsel. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 78-83.
- 1413.** LEIBY (G., M.). — Effect of theelol on weights of pituitary, adrenal and thyroid. *Proc. Soc. Biol.*, 1933, 31, 15-16.
- 1414.** LÉMERY (N.). — *Traité universel des drogues simples*; seconde édition, Paris, d'Houry, 1714.
- 1415.** LEMMIERMANN (O.) and BEHRENS (W., U.). — The influence of growth-promoting substances (hormones) upon plant growth. *Z. Pflanz.*, 1934, 13, 9-12, in *Chem. Abst.*, 1934, 28, 2033.
- 1416.** LENKEIT (W.). — Die Placenta als innersekretorisches Organ. *Berl. tier. Woch.*, 1933, 49, 469-472.
- 1417.** LENS (A., R. DE). — *Pratique des harems marocains, sorcellerie, médecine*. Paris, Paul Geuthner, 1935.
- 1418.** LEONARD (S., L.), HISAW (F.) and FEVOLD (H., L.). — Further studies on the follicular corpus luteum hormone relationship in the rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 111-121.
- 1419.** LEONARD (S., L.), MEYER (R., K.) and HISAW (F., L.). — The effect of oestrin on the growth of the ovary in immature female rats. *Anat. Rec.*, 1930, 45, 268.
- 1420.** LEONARD (S., L.), MEYER (R., K.) and HISAW (F.). — The effect of oestrin on development of the ovary in immature female rats. *Endocr.*, 1931, 15, 17-24.
- 1421.** LEOPOLD (G.). — Untersuchung über Menstruation und Ovulation. *A. Gyn.*, 1883, 21, 347-408.
- 1422.** LEOPOLD (G.) und MIRONOFF (M.). — Beiträge zur Lehre von der Menstruation und Ovulation. *A. Gyn.*, 1894, 45, 506-558.
- 1423.** LEQUEUX (M., P.) et MARIOTTON (CH.). — La crise génitale chez le nouveau-né. *Ann. Gyn.*, 1911, 8, 228 (*Soc. Obst.*, Paris, 20 janv. 1910).
- 1424.** LERICHE (R.). — Osteoporose biépiphysaire du genou prise pour une tuberculose. Guérison par injection d'extrait ovarien. *Bull. Chir.*, 1932, 58, 434-436.
- 1425.** LERICHE (R.). — Essais du traitement de la mammite scléro-kystique de Reclus par la folliculine. *Lyon Chir.*, 1933, 30, 54-55.
- 1426.** LERICHE (R.) et STRICKER (P.). — Recherches expérimentales sur le nerf présacré. *Bull. Chir.*, 1927, 53, 819-821.
- 1427.** LEVADITI (C.), SCHOEN (R.), MAURIN (Y.) et VAISMAN (A.). — Infection tréponémique utéro-ovarienne et cycle œstral folliculinique chez la Souris blanche. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 376.
- 1428.** LEVIN (L.), KATZMAN (P., A.) and DOISY (E., A.). — Effects of estrogenic substances and the luteinizing factor on pregnancy in the albino rat. *Endocr.*, 1931, 15, 207-213.
- 1429.** LEVIN (P., M.). — The failure of histamine to induce oestrous changes in sprayed rats. *Am. J. Physiol.*, 1927, 62, 19-21.

- 1430.** LEWIS (D.) and GESCHICKTER (C., F.). — Ovarian hormones in relation to chronic cystic mastitis. *Am. J. Surg.*, 1934, 24, 280-304.
- 1431.** LEWIS (D.) and GESCHICKTER (C., F.). — Estrin in high concentration yielded by a fibro-adenoma of the breast. *J. am. med. Ass.*, 1934, 103, 1212-1213.
- 1432.** LEWIS (D.) and GESCHICKTER (C., F.). — Gonadotropic and estrogenic principles in a myoma of the uterus. *J. am. med. Ass.*, 1935, 104, 45-46.
- 1433.** LEWIS (R., M.). — A study of the effects of theelin on gonorrheal vaginitis in children. *Am. J. Obst.*, 1933, 26, 593-599.
- 1434.** LEWIS (R., M.). — The effect of theelin on the human vaginal mucosa. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 806-810.
- 1435.** LEWIS (W., H.). — A human tubal egg, unfertilized. *Bull. Hopkin's*, 1931, 48, 368-372.
- 1436.** LIEBHART (S.). — Ueber den Einfluss des Ovarialhormons auf den Blutdruck. *Zent. Gyn.*, 1934, 58, 1896-1904.
- 1437.** LIEBHART (S.). — Influence des hormones sexuelles sur la pression sanguine. *Polska Gaz. Lek.*, 1935, 173-175 et 213-216, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935. Id., *Ginek.* 1935, 14, 617-625, in *Ber. ges. Gyn.*, 1936, 31, 42.
- 1438.** LIN (K., H.), TSAI (C.) and WAN (S.). — Oestrus rythm of vegetarian and omnivorous rats. *Chin. J. Physiol.*, 1932, 6, 23-34.
- 1439.** LINDEMANN (R.). — Zur Frage der cyklischen Veränderungen der menschlichen Scheide. *Z. mikr. Anat.*, 1928, 13, 373-387.
- 1440.** LINDIG (P.). — Funktionäusserungen und -bedingungen des isolierten Eierstockes. *Verh. Gyn. Gesell.*, 1922, in *A. Gyn.*, 1922, 117, 289-294.
- 1441.** LINGJAERDE (O.). — Nogen generelle bemerkninger om behandlingen av sinnslende med e pier kasiostiske bidrag. *Norsk Mag.*, 1933, 94, 989-998.
- 1442.** LIPSCHÜTZ (A.). — Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen. Berne, E. Birkcher, 1919.
- 1443.** LIPSCHÜTZ (A.). — Analyse par fractionnement du temps de latence de l'effet hormonal féminin chez les mâles féminisés. *C. R. Biol.*, 1925, 92, 141.
- 1444.** LIPSCHÜTZ (A.). — Influence de l'âge du porteur sur la fonction endocrine de la greffe ovarienne. *C. R. Biol.*, 1925, 93, 1066.
- 1445.** LIPSCHÜTZ (A.). — Experimenteller Hermaphroditismus und der Antagonismus der Geschlechtsdrüsen. VIII. Mitt. Ueber die Bedeutung spermatogener Substanzen für das Zustandekommen des weiblichen hormonalen Effekts. Hormone und Substrat. *Pflügers's A.*, 1926, 211, 305-323.
- 1446.** LIPSCHÜTZ (A.). — XII. Mitt. Der Einfluss des Alters des Wirtstieres auf das zustandekommen des weiblichen hormonalen Effekts. Schlusswort. *Pflügers's A.*, 1926, 211, 745-760.
- 1447.** LIPSCHÜTZ (A.). — New developments in ovarian dynamics and the law of follicular constancy. *Brit. J. exp. Biol.*, 1928, 5, 283-291.
- 1448.** LIPSCHÜTZ (A.). — Transplantation von konserviertem Ovarium. I. Mitt. Endokrine Wirkung von auf Eis konservierten Ovarien. *Pflügers's A.*, 1928, 220, 11-28.
- 1449.** LIPSCHÜTZ (A.). — Beziehungen zwischen Menge und Wirkung des weiblichen Sexualhormons. *Bioch. Z.*, 1929, 215, 222-255.
- 1450.** LIPSCHÜTZ (A.). — Réactions compensatrices de l'ovaire du Cobaye après castration unilatérale. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 986.
- 1451.** LIPSCHÜTZ (A.). — A propos du titrage biologique de la folliculine. *C. R. Biol.*, 1929, 102, 623.
- 1452.** LIPSCHÜTZ (A.). — La folliculine agit-elle sur l'ovaire ? *A. i. Pharmac.*, 1930, 38, 57-66.

- 1453.** LIPSCHÜTZ (A.). — Loi de la constance folliculaire, loi de la puberté et lobe antérieur de l'hypophyse. *Rev. fr. Endoc.*, 1930, 8, 97-114.
- 1454.** LIPSCHÜTZ (A.). — Ueber den Ort der Pigmentbildung. *Virchow's A.*, 1930, 276, 676-680.
- 1455.** LIPSCHÜTZ (A.). — La folliculine agit-elle sur le plumage du pigeon ? *C. R. Biol.*, 1931, 108, 690.
- 1456.** LIPSCHÜTZ (A.). — Unité-Rat et unité-Souris de la folliculine. *C. R. Biol.*, 1931, 108, 754.
- 1457.** LIPSCHÜTZ (A.). — A propos de la pigmentation de la région mammaire chez le Cobaye mâle hyperféminisé. *C. R. Biol.*, 1931, 108, 848.
- 1458.** LIPSCHÜTZ (A.). — Phase folliculaire ovarienne et phase vaginale œstrale. *C. R. Biol.*, 1932, 109, 92.
- 1459.** LIPSCHÜTZ (A.). — On the influence of oestrin injections on the balance between the prehypophyseal gonadotropic hormones of the male rat. *Q. J. Physiol.*, 1935, 25, 109-120.
- 1460.** LIPSCHÜTZ (A.) et ADAMBERG (L.). — Nouvelles expériences sur la loi de la constance folliculaire. *C. R. Biol.*, 1925, 93, 1464.
- 1461.** LIPSCHÜTZ (A.), KALLAS (H.) und PAEZ (R.). — Hypophyse und Gesetz der Pubertät. *Pflüger's A.*, 1929, 221, 695-712.
- 1462.** LIPSCHÜTZ (A.), MENA (J.) et VINALS (E.). — Intervention ovarienne et loi de la puberté. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 1365.
- 1463.** LIPSCHÜTZ (A.) et MEXINO (M.). — Nouvelles recherches sur la pigmentation de la région mammaire. *C. R. Biol.*, 1932, 111, 421.
- 1464.** LIPSCHÜTZ (A.) et OSNOVIKOFF (B.). — Troubles du cycle œstral consécutifs à l'intervention ovarienne. *C. R. Biol.*, 1932, 111, 350.
- 1465.** LIPSCHÜTZ (A.) et POCH (E.). — Sur le mode d'extraction de la folliculine de l'urine de la Jument gravide. *C. R. Biol.*, 1932, 111, 856.
- 1466.** LIPSCHÜTZ (A.) et UPRUS (V.). — Survivance de l'ovaire hors de l'organisme. *C. R. Biol.*, 1927, 97, 566.
- 1467.** LIPSCHÜTZ (A.) et VESHNJAKOV (S.). — Métabolisme de l'ovaire isolé. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 535.
- 1468.** LIPSCHÜTZ (A.) et VESHNJAKOV (S.). — Nouvelles observations sur le métabolisme de l'ovaire isolé. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 982.
- 1469.** LIPSCHÜTZ (A.) und VESHNJAKOV (S.). — Ueber den Sauerstoffverbrauch des isolierten Säugetierovariums. *Pflüger's A.*, 1929, 223, 56-77.
- 1470.** LIPSCHÜTZ (A.), VESHNJAKOV (S.), TUISK (R.) et ADAMBERG (L.). — Quelques détails sur le titrage biologique de liquides contenant des hormones ovariennes. *C. R. Biol.*, 1926, 94, 976.
- 1471.** LIPSCHÜTZ (A.), VESHNJAKOV (S.) et WILCKENS (E., A.). — La folliculine dans l'urine de Vache gravide. *C. R. Biol.*, 1929, 102, 625.
- 1472.** LIPSCHÜTZ (A.) et VILHELM (O.). — Castration chez le Pigeon. *J. Physiol.*, 1929, 27, 46-54.
- 1473.** LIPSCHÜTZ (A.) et VINALS (E.). — Sur le mécanisme intime des troubles ovariens et du cycle sexuel consécutifs à la réduction de la masse ovarienne. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 1362.
- 1474.** LIPSCHÜTZ (A.) und Voss (E.). — Experimenteller Hermaphroditismus und der Antagonismus der Geschlechtsdrüsen. VI. Mitt. Ueber die Bedeutung des operativen Testikel für des Zustandekommen des weiblichen hormonalen Effekts. *Pflüger's A.*, 1926, 278, 211-265.
- 1475.** LIPSCHÜTZ (A.), Voss (H., E., V.) und VESHNJAKOV (S.). — Experimenteller Hermaphroditismus und der Antagonismus der Geschlechtsdrüsen. IV. Mitt. Die Anta-

gonistische Beeinflussung des Ovariums durch den Testikel. Der Entriegelungsversuch. *Pflüger's A.*, 1925, 208, 272-292.

1476. LIPSCHÜTZ (A.), WAGNER (CH.) et TAMM (R.). — Sur l'hypertrophie des fragments ovariens après la castration partielle. *C. R. Biol.*, 1922, 86, 240.

1477. LIPSCHÜTZ (A.) et WILCKENS (E., A.). — Folliculine et diurèse. *C. R. Biol.*, 1929, 102, 553.

1478. LISSER (H.). — Successful ovarian therapy in a case of severe preadolescent eunuchoidism. *Endocr.*, 1935, 19, 284-288.

1479. LIVINGSTONE (A., E.). — The effect of castration in the weight of the pituitary body and other glands of the internal secretion in the rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1922, 40, 153-185.

1480. LOEB (L.). — Further investigations on the origin of tumors in mice. VI. Internal secretion as a factor in the origin of tumors. *J. med. Res.*, 1919, 40, 477-496.

1481. LOEB (L.). — The effects of hysterectomy on the system of sex organs and on the periodicity of the sexual cycle in the guinea pig. *Am. J. Physiol.*, 1927, 83, 202-224.

1482. LOEB (L.). — On the graded relation between the intensity of hormone action and the character of the incipient tissue. *Endocr.*, 1928, 12, 161-176.

1483. LOEB (L.) and HAVEN (F., L.). — The relation between functional states of the sex organs in the female guinea pig and the cell proliferation in the epidermis. *Anat. Rec.*, 1929, 43, 1-26.

1484. LOEB (L.) and KOUNTZ (W., B.). — The effects of follicular extract on the generative organs of hysterectomized guinea pigs. *Proc. Soc. Biol.*, 1927, 24, 728-731.

1485. LOEB (L.) and KOUNTZ (W., B.). — The effect of injection of follicular extract of the sex organs in the guinea pig and the interaction between the follicular substances and substances given of by the corpus luteum. *A. J. Physiol.*, 1928, 84, 283-306.

1486. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et SOULIÉ (P.). — L'auxothérapie. *Presse méd.*, 1931, 90, 1645-1647.

1487. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et TAUZIN (J.). — Action expérimentale des hormones femelles sur la bile et sur l'intestin. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 482.

1488. LOESER (A.). — Die Haut als Hormonträger in der Schwangerschaft. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 1155-1158.

1489. LOESER (A.). — Zur künstlichen Menstruationerzeugung durch Zuführung von Ovarialhormonen. *Z. Geb.*, 1933, 105, 501-505.

1490. LOESER (A.). — Künstliche Menstruation durch Zuführung von Ovarialhormon bei einem Fall von hypoplastischen Genitale mit primären Amenorrhoe. *Z. Geb.*, 1933, 104, 516-524.

1491. LOESER (A.). — Artificial production of menstruation with ovarian hormones in cases of primary and secondary amenorrhea. *J. Obst.*, 1934, 41, 86-88.

1492. LOESER (A.). — Der Einfluss des Ovariums auf die Sekretion des thyreotropen Hormons der Hypophyse. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 766-767.

1493. LOESER (A.). — La fonction hormonale de l'ovaire et la détermination des doses d'hormones ovariennes provoquant la menstruation. 3^e Congr. franç. Gyn., in *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 731-734.

1494. LOESER (A.). — Le traitement de l'insuffisance ovarienne primaire et secondaire par la provocation des menstruations artificielles au moyen de doses d'hormones ovariennes. 3^e Congr. franç. Gyn., in *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 788-793.

1495. LOEWE (S.). — Nachweis brunsterzeugender Stoffe im weiblichen Blute. *Klin. Woch.*, 1925, 4, 1407.

1496. LOEWE (S.). — Ueber einige Wirkungskeimzeichen und Wirkungsbedingungen eines Ovarialhormon. *Zent. Gyn.*, 1925, 49, 1735-1758.

1497. LOEWE (S.). — Randbemerkungen zur Namengebung auf dem Gebiet der Sexualhormone. *Dtsch. med. Woch.*, 1926, 52, 1685-1686.

1498. LOEWE (S.). — Die Vagina als « testis » des Ovariums. Einige allgemeine Bemerkungen über « Testieren » und « Titrieren » im Zusammenhang mit der Arbeit von B. Zondek und S. Aschheim in Jg 5, n° 22, s. 279, dieser Wochenschrift. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 1327-1328 (Réponse de B. ZONDEK et S. ASCHHEIM, id., id., p. 1828).

1499. LOEWE (S.). — Pharmakologisches über weibliche Sexualhormone. *Z. Geb.*, 1926-1927, 90, 380-387.

1500. LOEWE (S.). — Emmenagoger Erfolg als Hormontherapeutische Ziel. *Klin. Woch.*, 1927, 6, 59-61.

1501. LOEWE (S.). — Ist der Allen-Doisy Test spezifisch für das weibliche Sexualhormon? Bemerkungen zur Mitteilung von M. Dohrn, in Jg 6, n° 8, s. 359, dieser Wochenschrift. *Klin. Woch.*, 1927, 6, 500.

1502. LOEWE (S.) und LANGE (F.). — Ueber weibliche Sexualhormone. IX. Das Zielverfahren zur biologischen Titration brünsthormonaltiger Stoffe, seine Fehlerquellen und deren Vermeidung. *Dtsch. med. Woch.*, 1926, 52, 1286-1289.

1503. LOEWE (S.) und LANGE (F.). — Der Gehalt des Frauenharnes an brünstzeugenden Stoffen in Abhängigkeit von ovariellen Zyklus. Ueber weibliche Sexualhormone. VII. Mitt. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 1038-1039.

1504. LOEWE (S.) und LANGE (F.). — Ueber weibliche Sexualhormone. X. Mitt. Erzeugendes über das Zielverfahren zur quantitativen Verfolgen der Brunst Ablauf bei Nager. *Z. exp. Med.*, 1927, 54, 188-198.

1505. LOEWE (S.), LANGE (F.) und FAURE (W.). — Ueber weibliche Sexualhormone. III. Mitt. Die Wirksamkeit des Zyklushormon bei peroraler Zuführung. *Dtsch. med. Woch.*, 1926, 52, 310-313.

1506. LOEWE (S.), LANGE (F.) und FAURE (W.). — Messung der Brunstreaktion in Körperflüssigkeiten. V. Mitt. *Dtsch. med. Woch.*, 1926, 52, 559-561.

1507. LOEWE (S.), LANGE (F.) und SPOHR (E.). — Ueber weibliche Sexualhormone (Thelytropine). XII. Mitt. Brunsterregende Stoffe (Thelykinine) als Erzeugnisse des Pflanzenreiches. *Bioch. Z.*, 1927, 181, 1-26.

1508. LOEWE (S.), LANGE (F.), VOSS (H., E.) und PASS (E.). — Ueber den Einfluss des Yohimbins auf die vaginalen Brunstausserungen des Nagerweibche. XV. Mitt. Ueber weibliche Sexualhormone. *A. exper. Path.*, 1927, 122, 365-384.

1509. LOEWE (S.), LANGE (F.), VOSS (H., E.) und PASS (E.). — Experimentellen Gebietsabgrenzung der Yohimbintherapie. *Klin. Woch.*, 1927, 6, 743-744.

1510. LOEWE (S.), RAUDENBUSCH (W.) und VOSS (H., E.). — Nachweis des Sexualhormonvorkommens bei Schmetterlingen. *Bioch. Z.*, 1932, 244, 347-356.

1511. LOEWE (S.), RAUDENBUSCH (W.) und VOSS (H., E.). — Sexualhormongehalt von Krebsgewebe. *Bioch. Z.*, 1932, 249, 443-445.

1512. LOEWE (S.), RAUDENBUSCH (W.), VOSS (H., E.) und LANGE (E.). — Sexualhormone Vorkommen bei Totalkastraten. *Bioch. Z.*, 1932, 250, 50-52.

1513. LOEWE (S.) und VOSS (H., E.). — Ueber weibliche Sexualhormone. VIII. Mitt. Eine placentare Inkretdrüse Spenderin örtlich wirksamen Hormons? *Klin. Woch.*, 1926, 5, 1083-1085.

1514. LOEWE (S.) und VOSS (H., E.). — Experimentelltherapeutische Studien an Weibchen mit spontaner Zyklusinsuffizienz. *Endokr.*, 1929, 3, 343-360.

1515. LOEWE (S.) und VOSS (H., E.). — Ueber Beziehungen zwischen Thymus und Keimdrüsen (Zusätze zur der gleichnamigen Mitteilung von A. Walter). *A. Gyn.*, 1931, 143, 557-565.

1516. LOEWE (S.), VOSS (H., E.), LANGE (F.) und WAEHNER (A.). — Sexualhormonbefunde im männlichen Harn. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 1376-1377.

1517. LOEWE (S.), VOSS (H., E.) und PASS (E.). — Ueber weibliche Sexualhormone (Thelykinine). XIII. Mitt. Beobachtungen zur Frage der Thelikinwirkung an Vögeln. *Pflüger's A.*, 1926, 215, 453-456.

1518. LOEWE (S.), VOSS (H., E.) und ROTSCCHILD (E.). — Ueber das Nebeneinander männlichen und weiblichen Sexualhormons. *Bioch. Z.*, 1931, 237, 214-225.

1519. LOEWY (A.) und KAMMER (S.). — Ueber der Verhalten und die Beeinflussung des Gaswechsels in einem Fall von traumatischem Enuchoïdismus. *Berl. klin. Woch.*, 1916, 52, 1123-1125.

1520. LOEWY (A.) und RICHTER (J.). — Sexualfunktion und Stoffwechsel. Ein experimenteller Beiträge zur Frage der Organtherapie. *A. Anat. Physiol.*, 1899, 175, *Physiol. Abt.*, 174-198. Id., Zur wissenschaftlichen Begründung der Organtherapie. *Berl. klin. Woch.*, 1899, 36, 1095-1100.

1521. LONG (J., A.) and EVANS (H., M.). — On the production of the condition of pseudopregnancy by infertile coitus or mechanical stimulation of the cervical canal in the rat. *Anat. Rec.*, 1921, 21, 57.

1522. LONG (J., A.) and EVANS (H., M.). — The oestrous cycle in the Rat and its associated phenomena. *Mem. Univ. Cal.*, 1922, 6, 1-148.

1523. LORMAND (CH.). — Mémorandum sur l'étalon international pour l'hormone œstrogène (Comité d'Hygiène de la Société des Nations). *Bull. Chim. biol.*, 1933, 15, 1566-1568.

1524. LUCHSINGER (J.) und VOSS (H., E.). — Hormonbilanz nach peroralen Ovarialhormongaben. *Klin. Woch.*, 1929, 8, 1577-1578.

1525. LUCKHARDT (A., B.) and GOLDBERG (B.). — Preservation of the life of completely parathyroidectomized dogs by means of the oral administration of calcium lactate. *J. am. med. Ass.*, 1923, 80, 79-80.

1526. LUDWIG (F.) und RIES (J. VON). — Aphrodisiaca und Brunsthormon. *Verh. Gyn. Gesell.*, in *A. Gyn.*, 1931, 144, 280-282.

1527. LUDWIG (F.) und RIES (J. VON). — Die Beeinflussung des Brunsthormons durch Röntgen- Rot- und Ultraviolettstrahlen. *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 137-139.

1528. LUDWIG (F.) und RIES (J. VON). — Aphrodisiaka und Brunsthormon. *Schw. med. Woch.*, 1932, 62, 401-404.

1529. LUETHJE (H.). — Ueber die Kastration und ihre Folgen. *A. exper. Path.*, 1902, 48, 184-222. Id., 1903, 50, 268-272.

1530. LUNDBERG (E.). — Weitere Untersuchungen über die Relation zwischen Thyreloidea und ovarien. *Act. med. scand.*, 1927, 66, 467-472.

1531. LUNDBERG (E.). — Die Beeinflussung der Koagulationzeit des Blutes durch das Sexualhormon und ihre Variationen bei hormonalen Hermaphroditismus und experimentellem Geschlechtwechsel. *Act. med. scand.*, 1934, 59, 432-438.

1532. LUSENA (R.). — Nuovo orientamento nello studio delle ghiandole endocrine. Sensibilità e sensibilizzazione agli ormoni ovarici nelle donne in attività sessuale ed in menopausa, osservazioni clinico sperimentale. *Polie. (Sec. prat.)*, 1935, 42, 541-548.

1533. LYONS (W., R.). — Spontaneous rhythmicity of the isolated uterine strip of the guinea pig at various stages of the oestrous cycle. *Anat. Rec.*, 1932, 52, 66, n° 153.

M

1534. MC CARRISON (R.). — Thyroid gland in health and disease. Londres, Bailière, 1917.

1535. MC CLELLAN (G., S.), PHELPS (D.) and BURCH (J., C.). — Endometrial studies. *Endocr.*, 1935, 19, 321-328.

1536. MC CLENDON (J., F.) and BURR (G.). — Basal metabolism of a woman not secreting ovarian hormone after its injection. *Proc. Soc. Biol.*, 1929, 26, 782-783.

1537. MC CLENDON (J., F.), BURR (G.) and CONKLIN (C., J.). — Basal metabolism (oxygen) of normal women in relation to injection of follicular hormone. *Proc. Soc. Biol.*, 1928, 27, 265-266.

1538. MC CLENDON (J., F.), CONKLIN (C., J.), WILDEBUSH (F.) and WILES (H.). — The ovarian hormone in relation to women. 13^e Congrès international de Physiologie, in *Am. J. Physiol.*, 1929, 90, 448.

1539. MC CLENDON (J., F.), MYRICK (L.), CONKLIN (C., J.), and WILSON (I., H.). — Ovarian hormone and metabolism. *Am. J. Physiol.*, 1931, 97, 82-85.

1540. MC CORQUODALE (C., W.), THAYER (S., A.) and DOISY (E., A.). — The crystalline ovarian follicular hormone. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 1182.

1541. MC CORQUODALE (C., W.), THAYER (S., A.) and DOISY (E., A.). — The ovarian follicular hormone. *Proc. Soc. Biol. Chem.*, in *J. biol. Chem.*, 1935, 109, LVIII.

1542. MC CULLAGH (E., P.) and KEARNS (J., E.). — The relationship between the parathyroid glands and sex hormones in tetany. *Endocr.*, 1925, 19, 532-542.

1543. MC KENZIE (F.). — Correlations of external signs and vaginal changes with the ovarian cycle in swine. *Anat. Rec.*, 1924, 27, 185.

1544. MACHT (D., I.) and STICKELS (A., E.). — Effect of oestrin and lutein combinations on uterus of the mouse. *Proc. Soc. Biol.*, 1931, 28, 801-805.

1545. MADDUX (W., P.). — Experimentally induced intermenstrual bleeding in ovariectomized monkeys. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 27, 873-874.

1546. MAGATH (M., A.) und ROSENFELD (R., M.). — Beeinflussung der Prolanwirkung auf das infantile Ovarium durch gleichzeitige Follikulinzufuhr. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 1288.

1547. MAGATH (M., A.) und ROSENFELD (R., M.). — Zur Frage der Wirkung des Follikelhormons auf das Ovarium und der Wechselbeziehungen zwischen den Sexualhormonen des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. *Pflüger's A.*, 1933, 233, 311-328.

1548. MAINO (M.). — L'assorbimento dell'ormone follicolare per via gastrica. *A. bioch. Ital.*, 1930, 2, 495-504, in *Ber. ges. Physiol.*, 1931, 60, 130.

1549. MAINO (M.). — Sul meccanismo di determinazione delle sterilità ormonica temporanea. *A. ital. Biol.*, 1933, 5, 99-110.

1550. MAINO (M.) e FRATTINI (B.). — Sulla presenza di una sostanza estrigena nella ghiandola sessuale maschile. *Boll. Biol. sper.*, 1933, 5, 1055-1068, in *Physiol. Abstr.*, 1931, 16, 129.

1552. MANCIOLI (M.). — L'ormonizzazione sessuale della donna con l'estrofollicolina in alcuni casi di otopatia. *Valsalva*, 1932, 8, 792-809; in *Polic. (sezione pratica)*, 1933, 40, 391.

1553. MANGER (J.). — Eine biologischgeschichtliche Studie zum Problem des weiblichen Sexualhormons. *Münch. med. Woch.*, 1932, 79, 437-438.

1554. MANHERT (A.). — Hypophysenvorderlappen und Ovarium Tierexperimentelle Untersuchungen über das Bestehen wechselseitiger Beziehungen zwischen dem Ovarium und dem Hypophysenvorderlappen. *Zent. Gyn.*, 1928, 52, 1754-1758.

1555. MANHERT (A.). — Studien über die Wirkung des weiblichen Keimdrüsenhormons im Parabioseversuch. *Krank.*, 1929, 7, 79-82.

1556. MANHERT (A.). — Weitere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Ovarium. Zugleich ein Beitrag zur Frage der hormonalen Sterilisierung. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 2883-2887.

- 1557.** MANHERT (A.) und SIEGMUND (H.). — Ovarialhormon und Ei. *Zent. Gyn.*, 1927, 51, 1626-1635.
- 1558.** MANISCALCO (S.). — Ormone sessuale femminile e glicogeno epatico. *A. Ost.*, 1932, 19, 469-472.
- 1559.** MANZI (L.). — Azione diretta del liquido follicolare sulla motilità tubarica. *Boll. Biol. sper.*, 1930, 5, 1020-1025, in *Ber. ges. Physiol.*, 1931, 60, 301.
- 1560.** MANZI (L.). — Trattamento locale iniezioni in vaginale con estratto follicolare, e reazione estrale nelle coniglie castrate (Nota prev.). *A. Ost.*, 1935, 42, 419-422, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 30, 531.
- 1561.** MARAÑÓN (G.) und IBÁÑEZ (J.). — Secreción interna del ovario y gota. *Ann. Med. int.*, 1934, 3, 1143-1146.
- 1562.** MARCEL (J., E.). — Sommes-nous mieux armés aujourd'hui contre l'insuffisance ovarienne ? 3^e Congr. franç. Gyn., in *Rev. Gyn. Obst.*, 1935, 29, 770-775.
- 1563.** MARKALOUS (E.). — Die künstliche Erzeugung der Regel bei einer primär amenorrhoeischen Frau mit Genitalhypoplasie und fehlendem Ovarzustand nach einer Disgerminomoperation. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 2540-2547.
- 1564.** MARKEE (J., E.). — Rhythmic variations in the vascularity of the uterus of the guinea pig during the oestrus cycle. *Am. J. Obst.*, 1929, 17, 205-208.
- 1565.** MARKEE (J., E.). — Modification of the vascular rhythm in the rabbit uterus by follicular hormone. *Anat. Rec.*, 1931, 48, 28.
- 1566.** MARKEE (J., E.). — Rhythmic vascular uterine changes. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 32-39.
- 1567.** MARKEE (J., E.). — Menstruation in ocular endometrial implants. *Anat. Rec.*, 1933, 55, 66.
- 1568.** MARRASSINI (A.) et LUCIANI (L.). — Effets de la castration sur l'hypophyse et sur d'autres organes glandulaires. *A. ital. Biol.*, 1911, 56, 395-432.
- 1569.** MARRIAN (G., F.). — The chemistry of oestrin. I. Preparation from urine and separation from an unidentified solid alcohol. *Bioch. J.*, 1929, 23, 1090-1098.
- 1570.** MARRIAN (G., F.). — The chemistry of oestrin. II. Methods of purification. *Bioch. J.*, 1929, 23, 1233-1241.
- 1571.** MARRIAN (G., F.). — The chemistry of oestrin. III. An improved method of preparation and isolation of active crystalline material. *Bioch. J.*, 1930, 24, 435-445.
- 1572.** MARRIAN (G., F.). — The chemistry of oestrin. The chemical nature of crystalline preparations. *Bioch. J.*, 1930, 24, 1021-1030.
- 1573.** MARRIAN (G., F.). — An improved method for the preparation of oestrin. The isolation of active crystalline material. *Chem. Ind.*, 1930, 49, 237.
- 1574.** MARRIAN (G., F.). — Observations on the chemical nature of crystalline oestrin. *Chem. Ind.*, 1930, 49, 515.
- 1575.** MARRIAN (G., F.). — The relative physiological potencies of dioxy and trihydroxy oestrin. *Chem. Ind.*, 1931, 50, 368-370.
- 1576.** MARRIAN (G., F.). — Recent advances in the chemistry and biological assay of oestrin. *Physiol. Rev.*, 1933, 13, 185-221.
- 1577.** MARRIAN (G., F.) and COHEN (S., L.). — Colorimetric estimation of oestrin in the urine of non pregnant women. *Nature*, 1935, 136, 1072.
- 1578.** MARRIAN (G., F.), COHEN (S., L.) and WATSON (M.). — Observations on the excretion of estrin during pregnancy. *Proc. Soc. Biol. Chem.*, in *J. Biol. Chem.*, 1935, 109, LIX.
- 1579.** MARRIAN (G., F.) and HASLEWOOD (G., A., D.). — The chemistry of oestrin. V. The mechanism of the conversion of trihydroxyoestrin into ketohydroxyoestrin. *Bioch. J.*, 1932, 26, 25-31.
- 1580.** MARRIAN (G., F.) and HASLEWOOD (G., A., D.). — The chemistry of oestrin.

VI. The ring structure of crystalline trihydroxy- and ketohydroxy-oestrin. *Chem. Ind.*, 1932, *Transact.*, 51, 277-283.

1581. MARRIAN (G., F.) and HASLEWOOD (G., A., D.). — Observations on the constitution of the oestrus producing hormone. *Lancet*, 1932, 223, 282-284.

1582. MARRIAN (G., F.) and NEWTON (W., H.). — The action of oestrin on the isolated uterus. *Proc. physiol. Soc.*, in *J. Physiol.*, 1932, 77, 4-6.

1583. MARRIAN (G., F.) and NEWTON (W., H.). — Further observations on the action of oestrin on the isolated uterus. *Proc. physiol. Soc.*, in *J. Physiol.*, 1933, 78, 19-20.

1584. MARRIAN (G., F.) and NEWTON (W., H.). — The synergism between oestrin and oxytocin. *J. Physiol.*, 1935, 84, 133-147.

1585. MARRIAN (G., F.) and PARKES (A., S.). — The assay of oestrin. *J. Physiol.*, 1929, 67, 389-401.

1586. MARRIAN (G., F.) and PARKES (A., S.). — The relative amounts of oestrin required to produce the various phenomena of oestrus. *J. Physiol.*, 1930, 69, 372-376.

1587. MARSHALL (F., H., A.). — The physiology of reproduction. 2d ed., Londres, Longmans, Green and Co, 1922.

1588. MARSHALL (F., H., A.). — Recent research on the sex hormones and their cyclical production. *Brit. med. J.*, 1932, 2, 232-234.

1589. MARSHALL (F., H., A.). — Cyclical changes in the vagina and vulva of the ferret. *Q. J. Physiol.*, 1933, 23, 131-135.

1590. MARSHALL (F., H., A.) and HALNAN (E., T.). — On the post-oestrus changes occurring in the generative organs and mammary glands of the non pregnant dog. *Proc. Roy. Soc.*, 1917 (B), 89, 546-559.

1591. MARTIN (E.). — Unden bei der Aufzucht von Frühgeburten. *Monat. Geburtsh.*, 1929, 82, 66-69.

1592. MARTIN (S., J.). — The effect of complete surrenalectomy on the oestral cycle of the white rat with reference to suprarenal pituitary relationship. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 180-191.

1593. MARTIN (S., J.) and KROC (R., L.). — Effect of cortical extracts on the oestral cycle of completely suprarenalectomized rats. *Proc. am. Physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1933, 105, 71.

1594. MARTINS (TH.). — Cycles œstraux chez les rats normaux et châtrés vivant en parabiose. *C. R. Biol.*, 1929, 102, 614.

1595. MARTINS (TH.). — Parabiose et greffes ovariennes. *C. R. Biol.*, 1930, 104, 686.

1596. MARTINS (TH.). — Influence de l'épithélium séminal sur l'hypophyse (expérience de parabiose). *C. R. Biol.*, 1930, 105, 789.

1597. MARTINS (TH.). — Puberté précoce par parabiose et ovulation. *C. R. Biol.*, 1931, 106, 508.

1598. MARTINS (TH.). — Greffes de vagin sur des rats mâles, et observation des cycles au moyen des frottis. *C. R. Biol.*, 1932, 109, 134.

1599. MARTINS (TH.). — Sur les échanges humoraux entre les animaux en parabiose. La question du passage de l'oestrine des animaux normaux aux châtrés. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 1342.

1600. MASAO (I.) und NAGAI (C.). — Klinische Erfahrungen über das Uteruswachstum durch das weibliche Sexualhormon Ovarialhormon, benzoatum oleosum. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 1336-1339.

1601. MASON (K., E.) and ELLISON (E., T.). — Changes in the vaginal epithelium of the rat after vitamin A deficiency. *J. Nutr.*, 1935, 9, 735-755.

1602. MASON (K., E.) and ELLISON (E., T.). — The demonstration of oestrus in the vitamin A deficient rat by supravital study of the vaginal smears. *J. Nutr.*, 1935, 10, 1-11.

- 1603.** MASSAZZA (M.). — L'influenza di alcune sostanze sull'azione dell'ormone follicolare. *Atti Soc. ital. Ost.*, 1929, 27, 509-512, in *Ber. ges. Physiol.*, 1930, 57, 316.
- 1604.** MASSIAS (CH.). — Urticaire cataméniale, guérison par injection de folliculine. *Bull. méd.-chir. Indo-Chine*, 1934, 12, 471-472. Id., *Gaz. méd.*, 1930, 51, 444-445.
- 1605.** MASUI (H.). — Einfluss der Entfernung der Nebennieren auf die weiblichen Genitalorgane bei Mäusen. *Endokr.*, 1928, 11, 19-40.
- 1606.** MATHIEU (F.). — Contribution à l'étude de la tétanie de l'œstrus chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés. Action du principe gonadotrope de l'urine gravidique sur la tétanie et la calcémie des Chiennes thyro-parathyroïdectomisées. *C. R. Biol.*, 1933, 113, 903.
- 1607.** MATHIEU (F.). — Action de l'hormone folliculaire sur la tétanie et la calcémie des Chiennes en insuffisance parathyroïdienne chronique. *C. R. Biol.*, 1933, 114, 164.
- 1608.** MATHIEU (F.) and BARNES (B., O.). — The effects of theelin and theelol in latent tetany. *Am. J. Physiol.*, 1933, 105, 172-176.
- 1609.** MATSUYAMA (R.). — Experimentelle Untersuchungen mit Rattenparabiose. *Frank. Z.*, 1921, 25, 436-485.
- 1610.** MATTERS (R., F.) and HUEBBE (E., U.). — Alterations in the calcium content of the blood in relation to the menstrual cycle. *Austr. J. Biol.*, 1934, 12, 19-23.
- 1611.** MAURIZIO (E.). — Ricerche sperimentali sul liquido follicolare. *Monit. Ost.*, 1929, 1, 540-580.
- 1612.** MAVROMATI (L.). — L'influence de l'utérus sur la sécrétion folliculaire de l'ovaire. *C. R. Biol.*, 1932, 110, 651.
- 1613.** MAVROMATI (L.). — Influence de l'adrénaline sur le cycle œstral des rats. *C. R. Biol.*, 1932, 110, 658.
- 1614.** MAVROMATI (L.). — Influence du système neuro-végétatif sur le cycle œstral. *C. R. Biol.*, 1932, 111, 191.
- 1615.** MAZER (C.) and ANDRUSSIER (L.). — The incidence, diagnosis and treatment of functional sterility. *Am. J. Obst.*, 1931, 22, 46-59.
- 1616.** MAZER (C.) and GOLDSTEIN (L.). — Clinical endocrinology of the female. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1932.
- 1617.** MAZER (C.) and HOFFMANN (J.). — The diagnosis of early pregnancy through the detection of female sex hormone in the urine. *Am. J. Obst.*, 1929, 17, 186-191.
- 1618.** MAZER (C.) and HOFFMANN (J.). — The three hormone test for early pregnancy. *J. am. med. Ass.*, 1931, 96, 19-23.
- 1619.** MAZER (C.), MERANZE (D., R.) and ISRAËL (S., L.). — Evaluation of the constitutional effects of large doses of estrogenic principle. *J. am. med. Ass.*, 1935, 105, 257-263.
- 1620.** MAZER (C.) and ZISERMAN (A., J.). — Pseudo-menstruation in the human female. *Am. J. Surg.*, 1932, 18, 332-336.
- 1621.** MAZER (C.) and ZISERMAN (A., J.). — The present status of female sex hormone therapy. *Med. J.*, 1932, 135, 35-39.
- 1622.** MAZOCCHIO (P.) et MORON (R., B.). — Le calcium sérique dans les états gravidique et puerpéral. *C. R. Biol.*, 1921, 85, 692.
- 1623.** MEAKER (S., R.). — A survey of causative factors in sterility. *Am. J. Obst.*, 1930, 20, 749-759.
- 1624.** MELCHIONNA (R.). — The effect of theelol on the blood pressure heart rate and respiration rate. *J. biol. Chem.*, 1931, 91, 653.
- 1625.** MELNICK (P., J.) and KANTER (A., E.). — Theca cell tumors of the ovary. *Am. J. Obst.*, 1934, 27, 41-51.

- 1626.** MEYER (R.). — Die Plazentargefäße als Keimzeichen für die Entstehung der Placentamarginata s. extra-choriales. *A. Gyn.*, 1912, 98, 493-504.
- 1627.** MEYER (R.). — Beiträge zur Lehre von der normalen und krankhaften Ovulation und der mit ihr in Beziehung gebrachten Vorgänge am Uterus. *A. Gyn.*, 1920, 113, 259-315.
- 1628.** MEYER (R.). — Gibt es bei Menschen oder Affen Menstruation ohne Ovulation? *A. Gyn.*, 1924, 122, 585-602.
- 1629.** MEYER (R.). — Mangelhafte funktionelle Rückbildung mit verzögerter menstrueller Abstoßung zweitens funktionelle Hypertrophie und drittens pathologische Hyperplasie des Endometrium sind zwei grundverschiedene Dinge. *Zent. Gyn.*, 1929, 53, 1362-1377.
- 1630.** MEYER (R., K.) and ALLEN (W., M.). — The production of a mucified vaginal epithelium in certain rodents by the oestrous hormone. *Anat. Rec.*, 1930, 51, 21-22.
- 1631.** MEYER (R., K.) and ALLEN (W., M.). — The production of mucification of the vaginal epithelium of rodents by the oestrous hormone. *Science*, 1932, 75, 111-112.
- 1632.** MEYER (R., K.) and ALLEN (W., M.). — The production of mucified cells in the vaginal epithelium of certain rodents by oestrin and by corpus luteum extracts. *Anat. Rec.*, 1933, 56, 321-337.
- 1633.** MEYER (R., K.), LEONARD (S., L.), HISAW (F., L.) and MARTIN (S., J.). — Effect of oestrin on the gonad stimulating power of the hypophysis. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 27, 702-704.
- 1634.** MEYER (R., K.), LEONARD (S., L.), HISAW (F., L.) and MARTIN (S., J.). — The influence of oestrin on the gonad stimulating complex of the anterior pituitary of castrated male and female rats. *Endocr.*, 1932, 16, 655-665.
- 1635.** MEYER (R., K.) et SAIKI (S.), d'après CORNER [484].
- 1636.** MEYER (R., K.) and SAIKI (S.). — Homology of prooestrous bleeding in the dog. *Proc. Soc. Biol.*, 1931, 29, 301-303.
- 1637.** MEYER (R., K.) und WULK (H.). — Betrachtungen über den Mäusetest bei Auswertung von Ovarialhormonlösungen und « Hogival ». *A. Gyn.*, 1930, 143, 201-219.
- 1638.** MEYERBACH (F.), d'après ZONDEK [2462].
- 1639.** MICHAÏL (D.) et VANCEA (P.). — Action de l'hormone ovarienne sur l'élimination lacrymale du NaCl. *C. R. Biol.*, 1935, 119, 447.
- 1640.** MIGLIAVACCA (A.). — Action de l'insuline sur l'ovaire. *C. R. Biol.*, 1930, 104, 1266.
- 1641.** MIGLIAVACCA (A.). — L'antagonismo delle ghiandole sessuali maschili e femminili. Ricerche sull'ovario. *A. ital. Gin.*, 1931, 11, 415-445, in *Ber. ges. Gyn.*, 1931, 19, 740.
- 1642.** MILLER (J., R.). — Two years experience with theelin treatment of gonorrhea! vaginitis. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 553-558.
- 1643.** MINAMIKAWA (K.). — Experimental investigation of the effect of the nervous system on the function of the genital organs; relation between sympathectomy and parasympathetic poisons and pregnancy. *Jap. J. Obst.*, 1930, 13, 433-436.
- 1644.** MINOUCHI (T.) und SCHWALM (H.). — Beeinflussung der Erythrocytenregeneration durch Follikelhormon. *Klin. Woch.*, 1934, 14, 1565-1568.
- 1645.** MIRVISH (L.) and BOSMAN (L., P.). — The influence of the internal secretions of the ovary on the calcium blood-level and on calcium metabolism. *Q. J. Physiol.*, 1927, 18, 11-27.
- 1646.** MIRVISH (L.) and BOSMAN (L., P.). — The effect of ovarian extracts on the calcium blood-level in man. *Q. J. Physiol.*, 1927, 18, 29-32.

1647. MIRVISH (L.) and BOSMAN (L., P.). — The influence of the internal secretions of the ovary on the calcium blood and on calcium metabolism. *Q. J. Physiol.*, 1928, 19, 11-27.

1648. MIRVISH (L.) and BOSMAN (L., P.). — The effect of extracts of suprarenal cortex on the blood calcium. *Brit. J. exp. Biol.*, 1929, 6, 350-354.

1649. MITCHELL (J., B.). — Administration of theelol to the immature brown Leghorn female. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 644.

1650. MIURA (Y.). — Der Einfluss der Plazenta und Ovariumlipoide auf die Giftpfndlichkeit des Uterus. *A. exper. Path.*, 1926, 114, 348-353.

1651. MIZUNO (J.). — Ueber den Einfluss des Ovarialinkretes auf die Genitalfunktion. *Jap. J. med. Sc.*, 1927, 4, 2, 1-41, in *Ber. ges. Gyn.*, 1928, 14, 691.

1652. MOEHLE (R.). — Hormonale Auflockerung und Verbreiterung der Symphyse beim nichtgraviden Meerschweinchen. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 371-400.

1653. MOELLER-CHRISTENSEN (E.). — On the synergismus between pituitrin and oestrin. *Lancet*, 1934, 227, 1388-1389.

1654. MOELLER-CHRISTENSEN (E.). — On the therapeutic uses of sex hormone preparations. *Act. obst.*, 1935, 15, 28-38. Id., *Ugeskr. Laeger*, 1935, 513-516.

1655. MOENCH (G., L.). — The etiology of adenomyositis and uterine fibromyoma, an hypothesis. *Am. J. Obst.*, 1929, 19, 682-688.

1656. MOGILEW (M.). — Eine neue Methode zur Erforschung der inkretetorischen Funktion des Eierstockes. *A. Gyn.*, 1934, 158, 216-221.

1657. MOIROUD (P.). — Métorrhagie de la puberté et hyperovarie. *Progrès méd.*, 1930, 2, 189-190. Id. *Bull. Chir. Marseille*, 1930, 201.

1658. MOLNAR (K.). — Ueber die Beeinflussbarkeit des Angehens und Wachstums von Impftumoren durch östrogene Substanzen. *Z. Krebsf.*, 1932, 38, 188-193.

1659. MONIER (H.). — De l'action de la folliculine sur la croissance des enfants nés avant terme. *T. Méd.*, Paris, 1933.

1660. MONTPELLIER (J.) et CHIAPPONI (L.). — Action de la folliculine sur le lobe antérieur de l'hypophyse. *C. R. Biol.*, 1930, 104, 373.

1661. MONTPELLIER (J.) et CHIAPPONI (L.). — Folliculine et glandes à sécrétion interne : thyroïde, surrénales, rate, foie. *C. R. Biol.*, 1930, 104, 375.

1662. MOORE (C., R.). — Hormones in relation to reproduction. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 1-18.

1663. MOORE (C., R.) and PRICE (D.). — The question of sex hormone antagonism. *Proc. Soc. Biol.*, 1930-1931, 28, 38-40.

1664. MOORE (C., R.) and PRICE (D.). — Gonad hormone functions and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex hormone antagonism. *Am. J. Anat.*, 1932, 50, 13-67.

1666. MORI (S.). — The changes in the paracocular glands which follow the administration of diets low in fat soluble A ; with notes of the effect of the same diets on the salivary glands and the mucosa of the larynx and trachea. *Bull. Hopkins'*, 1922, 33, 357-359.

1667. MORI (S.). — Primary changes in eyes of rats which result from deficiency of fat soluble vitamin A in the diet. *J. am. med. Ass.*, 1922, 79, 197-200.

1668. MORI (S.) und HARANKI (J.). — Einfluss des Ovarialhormons auf den Blutcalcium und Blutcholesteringehalt. *Trans. jap. path.*, 1929, 19, 88-93, in *Ber. ges. Physiol.*, 1930, 57, 317.

1669. MORI (S.) und REISS (M.). — Ovarialhormon und Blutcholesterin. *Endokr.*, 1928, 1, 418-421.

1670. MORICARD (R.). — Proliferine sexuelle femelle, contribution à l'étude de la fonction de la folliculine. *T. Méd.*, Paris, 1934.

1671. MORICARD (R.). — Des relations possibles entre le déclenchement des mitoses de maturation de l'ovocyte et les hormones contenues dans le liquide folliculaire. *3^e Congr. franç. Gyn.*, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 734-751.

1672. MORICARD (R.). — L'exploration hormonale en gynécologie. Essai d'étude d'un test de disparition complète de la fonction ovarienne : recherche d'un test d'ovulation. *3^e Congr. franç. Gynéc.*, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 759-766.

1673. MORICARD (R.). — Hormones sexuelles femelles. *Gyn. Obst.*, 1935, 32, 197-246.

1674. MORIOKA (J.). — Studien über die Ovarialfunktionen. Mitt. III. Ueber den Einfluss des Ovarialhormons auf die endogenen Jodstoffwechsel. *Mitt. Kioto*, 1932, 6, 2122-2123.

1675. MORRELL (J., A.), MC HENRY (E., W.) and POWERS (H., H.). — Distribution and preparation of the ovarian follicular hormone. *Endocr.*, 1930, 14, 25-27.

1676. MORRELL (J., A.), POWERS (H., H.) and VARLEY (J., R.). — Preliminary quantitative studies on action of follicular hormone in spayed monkeys. *Proc. Soc. Biol.*, 1929, 26, 685-686.

1677. MORRELL (J., A.), POWERS (H., H.) and VARLEY (J., R.). — A new source of the ovarian follicular hormone. *Endocr.*, 1930, 14, 28-31.

1678. MORRELL (J., A.), POWERS (H., H.), VARLEY (J., R.) and FRATES (J. DE). — The results of oral administration of amniotin to monkeys. *Endocr.*, 1930, 14, 174-178.

1679. MOSER (E., M.). — Untersuchungen über zyklische Veränderungen der zytologischen Bestandteile der Vaginalsekretion bei Menschen. *Z. Geb.*, 1928, 93, 708-731.

1680. MOSZKOWSKA (A.). — La folliculine en tant que facteur de masculinisation. *C. R. Biol.*, 1935, 118, 625.

1681. MOUSSIO-FOURNIER (J., C.), BERTOLINI (A.), MORATO-MANARO (J.) et BUNO (W.). — Action dépilatoire d'une pommade à folliculine appliquée sur le visage d'une femme atteinte d'hypertrichose. *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 113, 352-355.

1682. MOZZETTI-MONTERUMICI (M.). — Ricerche sperimentali sull'azione del liquor folliculi sui surreni di femmine ovaro-salpingo-isterectomizzate. *Atti Soc. ital. Ostetr.*, 1934, 31, 438-447; in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 30, 675.

1683. MUCH (H.), HAIM (A.) und SCHUBERT. — Weitere medizinische Pflanzenforschungen in neuem Lichte. *Münch. med. Woch.*, 1931, 78, 1992-1993.

1684. MUEGEL (G.). — Der Einfluss des Undens auf die Gewichtskurve der Frühgeburt. *Monat. Guburtsh.*, 1931, 88, 79-85.

1685. MUEHLBOCK (O.). — Der Stoffwechsel im mehstruellen Zyklus. *Ber. ges. Gyn.*, 1933, 24, 177-188.

1686. MUEHLBOCK (O.) und KAUFMANN (C.). — Die Wirkungen des Brunstauslösenden Hormones auf die Lipasen. *A. Gyn.*, 1932, 149, 623-629.

1687. MUEHLBOCK (O.) und KAUFMANN (C.). — Kreatinurie nach parenteraler Kreatinbelastung und ihre Beziehung zur Ovarialfunktion. *Z. exp. Med.*, 1932, 85, 272-282.

1688. MUELLER (C.). — Der Einfluss der Hyperinterrenalisation auf die Entwicklung der weiblichen geschlechtorgane. *Endokr.*, 1931, 8, 5-14.

1689. MULON (CL.). — Essai critique sur le rôle physiologique du corps jaune. *T. Méd.*, Paris, 1916-1917.

1690. MUNZESHEIMER (J.). — Tödlichen Ausgang profuser Pubertätsblutungen bei Fehlen der corpus luteum Bildung. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 2953-2958.

1691. MURLIN (J., R.) and BAILEY (H.). — Relation of the sex glands to metabolism. *Surg., Gyn.*, 1917, 25, 332-336.

1692. MURPHEY (H., S.), MC NUTT (G., W.), ZUPP (B., A.) and AITKEN (W., A.). — II. Our present knowledge of the phenomene of oestrus in domestic animals. The

factors concerned in their production, with their relation to sterility; fourth paper, *J. am. vet. med. Ass.*, 1929, 67, 338-348. — I. Case reports on the use of oestral hormone and other gland extracts in the treatment of functional sterility (seventh report). *J. am. vet. med. Ass.*, 1925, 68, 443-454.

1693. MURRAY (J., A.). — Discussion on experimental production of malignant tumors. *Proc. Roy. Soc.*, 1933 (B), 113, 268-292.

1694. MURRAY (W., S.). — Ovarian secretion and tumor incidence. *Science*, 1927, 66, 600-601.

1695. MURRAY (W., S.). — A note on ovarian secretion and cancer. *Science*, 1928, 67, 396-397.

1696. MURRAY (W., S.). — Ovarian secretion and tumor incidence. *J. Cancer Res.*, 1928, 12, 18-25.

1697. MUSCHER (K.). — Die Entwicklung der Sexualhormon in den letzten Jahren. *Schw. med. Woch.*, 1935, 65, 950-952.

1698. MYERS (W., K.). — The effect of bilateral ovariectomy in cats upon sensitivity to insulin. *Am. J. Physiol.*, 1929, 89, 610-617.

1699. MYERS (W., K.) and KING (Y.). — Observations on the menopause. III. Sensitiveness of women at the menopause to epinephrin. *Bull. Hopkin's*, 1930, 47, 22-43.

N

1700. NABARRO (D.) and SIGNY (A., G.). — Treatment of vulvo-vaginitis with oestrin. *Lancet*, 1935, 228, 604-607.

1701. NAITO (K.). — Untersuchungen des Hormonspiegels im Blut von Mutter und Kind und der Hormongehalt der Mekoniums. *Nippon Fuj. Tassi.*, 1934, n° 7, in *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 2033.

1702. NAKAMURA (M.). — The relation between avitaminosis and the oestrous cycle. *Trans. jap. path.*, 1929, 19, 85-87, in *Ber. ges. Physiol.*, 1930, 57, 310.

1703. NAKAMURA (V.). — Sexual cycle and thyroid glands. *Jap. J. Obst.*, 1933, 16, 246-248.

1704. NAKASHIMA (I.). — Ein Beitrag zur Wechselseitigen Beziehung zwischen der Haut und den endokrinen Drüsen, betrachtet von Standpunkt des Wasseraufnahme und -abgabe (Gewichtveränderung). III. Das Verhalten der Haut gegen Lösungen verschiedener Art und Konzentration vor und nach Extirpation der Ovarien. *Mitt. Kioto*, 1933, 8, 773-792, in *Ber. ges. Physiol.*, 1934, 76, 144.

1705. NELSON (W., O.). — Studies on the anterior hypophysis. I. The development of the hypophysis in the pig (*Sus scrofa*). II. The cytological differentiation in the anterior hypophysis of the fetal pig. *Am. J. Anat.*, 1933, 52, 307-332.

1706. NELSON (W., O.). — The prevention of castration changes in the rat hypophysis by the administration of oestrin and of testis hormone. *Anat. Rec.*, 1933, 55, 31.

1707. NELSON (W., O.). — Reciprocal relationship between ovaries and anterior hypophysis as factor in control of lactation. *Proc. Soc. Biol.*, 1933, 30, 953-954.

1708. NELSON (W., O.). — Studies on the physiology of lactation. III. The reciprocal hypophyseal-ovarian relationship as a factor in the control of lactation. *Endocr.*, 1934, 18, 33-46.

1709. NELSON (W., O.). — Effect of oestrin and gonadotropic hormone injections upon hypophysis of the adult rat. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 452-454.

1710. NELSON (W., O.). — Concerning the anterior pituitary gonadal inter-relations. *Endocr.*, 1935, 13, 187-198.

- 1711.** NELSON (W., O.) and OVERHOLSER (M., D.). — Effects of oestrin injections upon experimental diabetes in the monkey. *Proc. Soc. Biol.*, 1934-35, 32, 150-151.
- 1712.** NELSON (W., O.) and SMELSER (G., K.). — Studies on the physiology of lactation. II. Lactation in the male guinea pig and its bearing on the corpus luteum problem. *Am. J. Physiol.*, 1932, 103, 374-381.
- 1713.** NETTER (L.). — A propos du traitement hormonal des hypoménorrhées et des aménorrhées. *C. R. Gyn.*, 1935, 5, 23-30.
- 1714.** NEUHAUS (A.). — Crystallographic and refractometric investigation of the natural and synthetic corpus-luteum hormone. *Z. Kryst.*, 1935, 90, 415-432, in *Chem. Abstr.*, 1935, 23, 8097.
- 1715.** NEUMANN (H., O.). — Histologische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schwangerschaftsreaktion der Neugeborenen gonaden. *Z. Geb.*, 1930, 99, 100-136.
- 1716.** NEUMANN (H., O.). — Ovarialhormon (Uden und Follikulin) und die männliche Gonade. *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 1639-1646.
- 1717.** NEUMANN (H., O.). — Der feminisierende Einfluss des Ovarialhormons (Uden und Follikulin-Menformon). *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 1646-1652.
- 1718.** NEUMANN (H., O.). — Experimentelle Studien zum Problem der Geschlechtsumwandlung. Ein Beitrag zur Frage der antihormonalen Sterilizierung weiblicher Tiere. *Z. Geb.*, 1932, 101, 353-379.
- 1719.** NEUMANN (H., O.). — Experimentelle Studien zum Problem der Geschlechtsumwandlung; ein Beitrag zur Frage der antihormonalen Sterilizierung männlicher Tiere. *Z. Geb.*, 1932, 101, 568-604.
- 1720.** NEUMANN (H., O.). — Granulosazelltumoren als Hormonspender. *Endokr.*, 1933, 12, 166-183.
- 1721.** NEUMANN (H., O.). — Hormontherapie in der Gynäkologie. *Klin. Woch.*, 1935, 31, 569-573. Id., *Med. Klin.*, 1935, 31, 569-572.
- 1722.** NEUMANN (H., O.) und PÉTER (F.). — Zur Methodik der Hormonspiegelbestimmung im Blut. *Klin. Woch.*, 1931, 10, 2086.
- 1723.** NEUMANN (H., O.) und PÉTER (F.). — Die Hormonausscheidung in Kindersalter. *Z. Kind.*, 1931, 52, 24-30.
- 1724.** NEUMANN (H., O.) und PÉTER (F.). — Zur klinischen Bewertung der Hormonenengenbestimmung aus der Blut. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 391-394.
- 1725.** NEUMARK (S.). — Influence de la folliculine sur la cholestérinémie. *C. R. Biol.*, 1930, 104, 1125.
- 1726.** NEURATH (R.). — Die Pubertät Physiologie und Pathologie. Vienne, J. Springer, 1932.
- 1727.** NEUSTAEDTER (T.). — The production of an active endometrium in the human castrate. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 680-685.
- 1728.** NEUWEILER (W.). — Versuche über die Beeinflussung des ovariellen Zyklus der Ratte durch Schilddrüsenpräparate. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 2341-2345.
- 1729.** NEUWEILER (W.). — Versuche über Beeinflussung der Genitalfunktion der weiblichen Ratte durch Epithelkörperchenextrakt. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 456-458.
- 1730.** NEWELL (Q., U.), ALLEN (E.), PRATT (J., P.) and BLAND (L., J.). — The time of ovulation in the menstrual cycle as checked by the recovery of ova from the fallopian tubes. *Am. J. Obst.*, 1930, 19, 180-185.
- 1731.** NEWTON (W., H.). — The normal behaviour of the isolated uterus of the guinea pig, and its reactions to oestrin and oxytocin. *J. Physiol.*, 1933, 79, 301-316.
- 1732.** NIBLER (C., W.) and TURNER (C., W.). — Ovarian hormone content of pregnant cow's urine. *Proc. Soc. Biol.*, 1929, 26, 882.
- 1733.** NICE (L., B.) and SHIFFER (A., L.). — Multiple adrenals transplants and premature sex development in female white rats. *Endocr.*, 1931, 15, 205-206.

- 1734.** NICHHAUS (P.). — Vorläufige Mitteilung zur Behandlung der Haemophilie. *Schw. med. Woch.*, 1931, 1, 4-10.
- 1735.** NICOLAU (P.). — Contribution à l'étude des métrorragies de la ménopause (Métrorragies d'origine ovarienne). *T. Méd.*, Montpellier, 1912-1913.
- 1736.** NIELSON (H.). — Ein « Thyreotest » durch Harninjektion in Kaninchen. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 508.
- 1737.** NIELSON (H.). — Revision of teorierne om sexualhormonerne. *Ugesk. Laeg.*, 1935, 97, 595-603.
- 1738.** NIEWENKAMP (W. van) und KOBER (S.). — Ueber Krystallformen des Brunsthormons (Menformon). Ein Beitrag zur Identitätsfrage der Brunsthormons aus Pferde und Frauenharn. *Bioch. Z.*, 1931, 240, 263-264.
- 1739.** NIGRIS (G. DE). — Sulla proprietà terapeutica delle ghiandole germinative di vertebrato inferiore nei disturbi mentali. *Riv. Fren.*, 1930, 54, 323-340, in *Ann. psychol.*, 1930, 31, 562, n° 609.
- 1740.** NIGST (P., F.). — Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutregeneration durch das weibliche Sexualhormon. *Schw. med. Woch.*, 1932, 62, 1156-1159.
- 1741.** NISHIMURA (S.). — Die innere Sekretion und der Blutkalk. *Fol. endocr.*, 1928, 4, 6, 73-74, in *Ber. ges. Physiol.*, 1929, 49, 249.
- 1742.** NISSEN (H., W.). — Effects of gonadectomy, vasotomy and injections of placental and orchitic extracts on sex behaviour of the white rat. *Genetic Mon.*, 1929, 5, 451-550.
- 1743.** NOLLE (H.). — Zusammenfassende Aufsatze über den heutigen Stand der Medizin. I. Weibliche Sexualhormone. *Z. ärztl. Fortb.*, 1931, 28, 112-118.
- 1744.** NORDIO (A.). — L'opoterapia nella frigidity sessuale. *Att. Soc. ital. Ostetr.*, 1934, 31, 456-460, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 30, 674.
- 1745.** NOVAK (E.). — Menstruation and its disorders. New-York, Appleton and C°, 1921.
- 1746.** NOVAK (E.). — The treatment of functional uterine hemorrhage. *J. am. med. Ass.*, 1926, 86, 1105-1107.
- 1747.** NOVAK (E.). — The present status of ovarian therapy. *J. am. med. Ass.*, 1928, 91, 607-613.
- 1748.** NOVAK (E.). — Ovarian dysfunction and uterine cancer as causes of menopausal bleeding; with remarks on treatment. *Med. J.*, 1929, 130, 481-484.
- 1749.** NOVAK (E.). — Recent advances in the physiology of menstruation. *J. am. med. Ass.*, 1930, 94, 833-839.
- 1750.** NOVAK (E.). — Functional disorders of menstruation with remarks on organotherapy. *J. am. med. Ass.*, 1930, 95, 1221-1228.
- 1751.** NOVAK (E.). — The bearing of recent work on the anterior pituitary hormones upon gynecological problems, with especial reference on disorders of menstruation. *Endocr.*, 1931, 15, 273-280.
- 1752.** NOVAK (E.). — The biologic significance of the female reproductive cycle. *J. am. med. Ass.*, 1931, 96, 2173-2176.
- 1753.** NOVAK (E.). — On certain endocrine factors in menstruation and menstrual disorders with special reference to the problem of menstrual bleeding and menstrual pain. *Am. J. Obst.*, 1932, 24, 319-329.
- 1754.** NOVAK (E.). — Gynecological aspects of endocrinology. *Brit. med. J.*, 1933, 2, 553-557.
- 1755.** NOVAK (E.). — The therapeutic use of oestrogenic substances. *J. am. med. Ass.*, 1935, 104, 1815-1821.
- 1756.** NOVAK (E.). — The uses and abuses of modern glands products in gynecologic disorders. *J. am. med. Ass.*, 1935, 105, 662-667.

- 1757.** NOVAK (E.) and HURD (S., B.). — The use of anterior pituitary luteinizing substance in the treatment of functional uterine bleeding. *Am. J. Obst.*, 1931, 22, 501-512.
- 1758.** NOVAK (E.) and MARTZLOFF (K., H.). — Hyperplasia of the endometrium. A clinical and pathological study. *Am. J. Obst.*, 1924, 8, 385-411.
- 1759.** NOVAK (E.) and REYNOLDS (S., R., M.). — The cause of primary dysmenorrhoea with special reference to hormonal factors. *J. am. med. Ass.*, 1932, 99, 1466-1472.
- 1760.** NOVAK (J.). — Ueber den Einfluss der Nebennierenausschaltung auf das Genitale. *A. Gyn.*, 1913, 101, 36-64.
- 1762.** NOVAK (J.). — Mittelschmerz und ovarielle Dysmenorrhoe. *Zent. Gyn.*, 1924, 48, 1476.
- 1763.** NOVAK (J.). — Ueber den Gegenwärtigen Stand der Sexualhormontherapie in der Gynäkologie. *Med. Klin.*, 1934, 30, 1089-1092.
- 1764.** NOVAK (J.). — Zur Therapie der Menstruationsanomalien. *Wien. med. Woch.*, 1934, 84, 925-928.
- 1765.** NOVAK (J.) und LAST (E.). — Klinische Erfahrungen mit Progynon einem hochwertigen weiblichen Sexualhormon. *Med. Klin.*, 1928, 24, 1715-1718.
- 1766.** NUERNBERGER (L.). — Veränderungen an den Nebennieren infantiler weiblicher weisser Mäuse nach Injektion von graviden Urin. *Z. mikr. Anat.*, 1932, 28, 589-608.
- 1767.** NUKARIYA (S.). — Ueber die Bedeutung der Rückresorption des Spermas (auf Grund von Spermainjektion an Kastraten und über mikroskopische Veränderungen der Hypophyse) an jung kastrierten weissen Ratten. *Pflüger's A.*, 1926, 214, 697-720.

O

- 1767 a.** OESTERREICHER (W.). — Quantitative Bestimmungen von Sexualhormonen (Hypophysenvorderlappen- und Follikelhormone) bei gesunden, geistes und Nervenkranken. I. Mitt., Fragestellung und Methodik des Nachweises der vermehrten Prolan ausscheidung im Harne. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 538-540.
- 1768.** OESTERREICHER (W.). — Die Hypophysenvorderlappenhormone bei angefallener Keimdrüsen Funktion. II. Mitt., Quantitative Bestimmungen von Sexualhormonen (Hypophysenvorderlappen- und Follikelhormone) bei Gesunden, Geistes- und Nervenkranken. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 896-899.
- 1769.** OESTERREICHER (W.). — Die Ausscheidung von Follikulin und Prolan bei älteren und alten Männern. (Ein Beitrag zur Frage des männlichen Klimakteriums). III. Mitt. : Quantitative Bestimmungen von Sexualhormons (Hypophysenvorderlappen- und Follikelhormonen) bei Gesunden- Geistes- und Nervenkranken. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 1019-1022.
- 1770.** OESTERREICHER (W.). — Die Ausscheidung des gonadotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens und des weiblichen Sexualhormons (Follikelhormons) bei Manien, Depressionen und Schizophrenien im geschlechtreifen Alter. *Wien. klin. Woch.*, 1934, 47, 1385-1388.
- 1771.** OFFERGELD (H.). — Die Wirkung des Follikelhormons auf unzeitige Milchabsonderung. *Ther. Geg.*, 1932, 73, 113-116.
- 1772.** OFFERGELD (H.). — Volldrüsen- oder Hormonbehandlung. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 575-577.
- 1773.** OGINO (K.). — Ovulationstermin und Konzeptionstermin. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 464-479.

- 1774.** OGINO (K.). — Ueber den Konzeptionstermin des Weibes und seine Anwendung in der Praxis. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 721-732.
- 1775.** OGLE (C.) and MILLS (C., A.). — Adaptation of sexual activity to environmental stimulation. *Am. J. Physiol.*, 1933, 105, 76-77.
- 1776.** OKAZAKI (T.). — Ueber das antagonistischen Einfluss des Hypophysenvorderlappenhormone und das wasserlöslichen Ovarialhormons auf den Cholesterin- und den Kalkspiegel des Blutes. *Fol. pharm.*, 1932, 14, 20-25, in *Ber. ges. Gyn.*, 1932, 18, 761.
- 1777.** OKEY (R.), STEWART (J. M.) and GREENWOOD (M., L.). — Studies of the metabolism of women. IV. The calcium and inorganic phosphorus in the blood of normal women at the various stages of the monthly cycle. *J. biol. Chem.*, 1930, 87, 91-102.
- 1778.** OKINTZCHITZ (L.). — Ueber die gegenseitigen Beziehungen einiger Drüsen mit innerer Sekretion. *A. Gyn.*, 1914, 102, 333-410.
- 1779.** OLSKANETSKAIA (R., L.). — Influence des glandes sexuelles sur la sécrétion biliaire et sur l'élimination de cholestérine par la bile. *Eksper. Med.*, 1934, 1, 85-86, in *Ber. ges. Physiol.*, 1936, 90, 380.
- 1780.** ORBAN (F.) et WATRIN (M.). — Le diagnostic biologique de la grossesse. Contribution à l'étude des réactions de l'urine de femme gravide sur l'ovaire de Souris impubère. *A. Biol.*, 1929, 39, 271-292.
- 1781.** ORCOYEN (J., G.). — D'après PIERRA [1843].
- 1782.** ORGLER (E.). — Zur Prognose und Indikation der Ovariectomie während der Schwangerschaft. *A. Gyn.*, 1902, 65, 126-137.
- 1783.** OSLUND (R., M.). — Experiments with follicular and placental extracts. *Proc. am. physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1928, 85, 398.
- 1784.** OSTROIL (A.). — Extirpation du corps jaune. *Cas. lek. Cesk.*, 1924, 63, 139 ; d'après PRATT [1874].
- 1785.** OVERHOLSER (M., D.) and ALLEN (E.). — Ovarian hormone and traumatic stimulation of monkey's cervix to a condition resembling early cancer. *Proc. Soc. Biol.*, 1933, 30, 1322-1326.
- 1786.** OVERHOLSER (M., D.) and ALLEN (E.). — Atypical growth induced in cervical epithelium of the monkey by prolonged injections of ovarian hormone combined with chronic trauma. *Surg., Gyn.*, 1935, 60, 129-136.
- 1787.** OVERHOLSER (M., D.) and NELSON (W., O.). — The effect of oestrin and male hormone injected separately and simultaneously upon the smooth muscle and epithelium of the seminal vesicle of the white rat. *Anat. Rec.*, 1935, 62, 247-267.
- 1788.** OZAKI (T.). — Ueber den Einfluss der weiblichen Sexualhormon auf unvollkommene Bildung der prämenstruellen Uteruschleimhaut bei hypoplasia uteri mit Hypomenorrhöe. *Mitt. Jap. Gyn.*, 1935, 30, 63-65, in *Ber. ges. Gyn.*, 1936, 31, 38.

P

- 1789.** PADOA (E.). — L'influenza della oviectomia sul timo della galline. *Boll. Biol. sper.*, 1931, 6, 367-369, in *Ber. ges. Physiol.*, 1932, 64, 173.
- 1790.** PALLOT (G.). — A propos de la régénération ovarienne et des modifications provoquées de l'épithélium vaginal chez le Rat blanc. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 1333.
- 1791.** PAPANICOLAOU (G., N.). — Oestrus in mammals from a comparative point of view. *Am. J. Anat.*, 1923-24, 32, 285-292.
- 1792.** PAPANICOLAOU (G., N.). — Diagnosis of early human pregnancy by the vaginal smear method. *Proc. Soc. Biol.*, 1925, 22, 436-437.

1793. PAPANICOLAOU (G., N.). — The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. *Am. J. Anal.*, 1933, 52, 519-616.

1794. PAPANICOLAOU (G., N.) and BLAU (N., F.). — The ovarian cystic fluid with special reference to its effect upon the reactions of the genital tract. *Proc. Soc. Biol.*, 1923, 21, 164.

1795. PAPANICOLAOU (G., N.) and BLAU (N., F.). — Existence of a sexual rhythm and experimental induction of heat in the dog. *Anat. Rec.*, 1927, 35, 47, n° 42.

1796. PAPANICOLAOU (G., N.) and SHORR (E.). — Action of ovarian follicular hormone in ovarian insufficiency in women as indicated by vaginal smears. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 585-587.

1797. Papyrus berolinensis ou Papyrus médical Ebbers, fac-similé photographique, Bibliothèque de l'Ecole des Hautes-Etudes, Paris.

1798. PARHON (C., I.) et CAHANE (T.). — Propriétés biologiques de l'urine et du sérum sanguin des femmes et des femmes gravides. Présence de grandes quantités de gynékormone dans ces liquides. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 921.

1799. PARHON (C., I.), COBAN (S.) et FASTLICH (G.). — La castration ovarienne exerce-t-elle une action favorable sur la durée de survie des animaux thyro-parathyroïdectomisés ? *C. R. Biol.*, 1933, 112, 1441.

1800. PARHON (C., I.) et GOLDSTEIN (M.). — Sur l'existence d'un antagonisme entre le fonctionnement de l'ovaire et celui du corps thyroïde. *C. R. Biol.*, 1903, 55, 281.

1801. PARHON (C., I.) et GOLDSTEIN (M.). — Traité d'Endocrinologie, vol. I. Glande thyroïde. Jassy, Viuta Romineasca, 1923 ; cf. p. 440.

1802. PARHON (C., I.) et JANCOVICI (J.). — Action de la gynékormone sur la durée de la survie des animaux thyro-parathyroïdectomisés. *C. R. Biol.*, 1931, 105, 838.

1803. PARHON (C., I.) et ORNSTEIN (I.). — Sur la cholestérolémie des femmes aménorrhéiques. *C. R. Biol.*, 1931, 107, 839.

1804. PARHON (C., I.) et ORNSTEIN (I.). — Action des lipoides ovariens sur la cholestérolémie chez des femmes aménorrhéiques. *C. R. Biol.*, 1931, 107, 841.

1805. PARHON-STEFANESCU (C.). — L'action de la gynékormone sur la glande interstitielle de l'ovaire. *Rev. fr. Endocr.*, 1934, 12, 225-228.

1806. PARKES (A., S.). — Occurrence of oestrous cycle after X-ray sterilisation; irradiation at or before birth. *Proc. Roy. Soc.*, 1926-1927 (B), 101, 71-94.

1807. PARKES (A., S.). — On the occurrence of the oestrous cycle after X-ray sterilization; III. The periodicity of oestrus after sterilization of the adult. *Proc. Roy. Soc.*, 1926-1927 (B), 101, 421-449.

1808. PARKES (A., S.). — On the occurrence of the oestrous cycle after X-ray sterilization. IV. Irradiation of the adult during pregnancy and lactation and general summary. *Proc. Roy. Soc.*, 1927 (B), 102, 51-62.

1809. PARKES (A., S.). — The nature of the aneustrous condition resulting from vitamin B deficiency. *Q. J. Physiol.*, 1928, 18, 397-401.

1810. PARKES (A., S.). — On the synergism between oestrin and oxytocin. *J. Physiol.*, 1930, 69, 463-472.

1811. PARKES (A., S.). — The functions of the corpus luteum. IV. The relation of oestrin to the luteal phase of the oestrous cycle. *Proc. Roy. Soc.*, 1931 (B), 107, 188-196.

1812. PARKES (A., S.). — The reproductive processes of certain mammals. Part. I. The oestrous cycle of the chinese Hamster (*Cricetulus griseus*). *Proc. Roy. Soc.*, 1931 (B), 108, 138-147.

1813. PARKES (A., S.). — Cf. DODDS (E., C.). — The bearing of recent research on the sex hormones on clinical obstetrics and gynecology. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1932, 25, 563-570, cf. p. 569.

- 1814.** PARKES (A., S.). — Biological activity of compounds related to androsterone. *Chem. Ind.*, 1935, 54, 928-929.
- 1815.** PARKES (A., S.) and BELLERBY (C., W.). — Oestrin and placenta. *J. Physiol.*, 1925, 62, 385-396.
- 1816.** PARKES (A., S.) and BELLERBY (C., W.). — Studies on the internal secretion of the ovary. I. The distribution in the ovary of the oestrus producing hormone. *J. Physiol.*, 1926, 61, 562-575.
- 1817.** PARKES (A., S.) and BELLERBY (C., W.). — Studies on the internal secretion of the ovary. II. The effects of injections of the oestrus producing hormone during pregnancy. *J. Physiol.*, 1927, 62, 145-155.
- 1818.** PARKES (A., S.) and BELLERBY (C., W.). — Studies on the internal secretion of the ovary. III. The effects of the injection of oestrin during lactation. *J. Physiol.*, 1927, 62, 301-314.
- 1819.** PARKES (A., S.) and BELLERBY (C., W.). — The significance of the occurrence of oestrin in the placenta. *J. Physiol.*, 1927, 62, 385-396.
- 1820.** PARKES (A., S.) and BELLERBY (C., W.). — Studies on the internal secretion of the ovary. V. The oestrus inhibiting function of the corpus luteum. *J. Physiol.*, 1927, 64, 233-245.
- 1821.** PARKES (A., S.) and BRAMBELL (F., W., R.). — The normal ovarian cycle in relation to oestrus production. *Q. J. Physiol.*, 1927, 18, 185-198.
- 1822.** PARKES (A., S.) and BRAMBELL (F., W., R.). — The causation of the anoestrous period. *J. Physiol.*, 1928, 64, 388-392.
- 1823.** PARKES (A., S.), FIELDING (V.) and BRAMBELL (F., W., R.). — Ovarian regeneration in the mouse after complete double ovariectomy. *Proc. Roy. Soc.*, 1927 (B), 101, 328-354.
- 1824.** PARKES (A., S.), ROWLANDS (L., W.) and BRAMBELL (F., W., R.). — Effect of X-ray sterilization on oestrus in the ferret. *Proc. Roy. Soc.*, 1932 (B), 109, 425-434.
- 1825.** PARKES (A., S.) and ZUCKERMAN (S.). — The menstrual cycle in primates. II. Some effects estrin on baboons and macaques. *J. Anat.*, 1930, 65, 272-276.
- 1826.** PARKES (A., S.) and ZUCKERMAN (S.). — Effect of oestrone on the primate prostate. *Proc. Physiol. Soc.*, in *J. Physiol.*, 1935, 84, 15-16.
- 1827.** PARKES (A., S.) and ZUCKERMAN (S.). — Experimental hyperplasia of prostate. *Lancet*, 1935, 1, 925-928.
- 1828.** PAYNE (W., B.), PEENAN (H. VAN) et CARLAND (G., F.). — The distribution of the estrus-producing and estrus-inhibiting hormones in the ovary of the cow. *Am. J. Physiol.*, 1928, 86, 243-247.
- 1829.** PAZOUREK (J.). — Die Bestimmung von Ovarialhormons im Harn und im Blut. *Roç. Chr.*, 1933, 12, 109-112, in *Ber. ges. Physiol.*, 1934, 76, 529.
- 1830.** PAZOUREK (J.). — Die Bestimmung des Ovarialhormons im Harn. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 1582-1583.
- 1831.** PEDERSEN-BJERGAARD (KAJ.). — De l'action folliculinique d'un lipéide isolé des bacilles tuberculeux. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 103.
- 1832.** PEDERSEN-BJERGAARD (KAJ.) and SCHOU (S., A.). — The structure of œstrin in alkaline solution. *Q. J. Pharm.*, 1935, 8, 669-673.
- 1833.** PENAU (H.) et SIMONNET (H.). — Règles générales de l'essai biologique des médicaments. *J. Pharm. Chim.*, 1932, 15, 116-151 et 190-217.
- 1834.** PENAU (H.) et STOLK (D. van). — Hormone lutéale. *J. Pharm. Chim.*, 1935, 8, 21, 193-210.
- 1835.** PEPE (M.) e VACCA (C.). — Azione del prolano e della follicolina sul testicolo. *Boll. Biol. sper.*, 1933, 8, 1781-1784.

- 1836.** PETRI. — D'après SCHILLER [2030].
- 1837.** PFLUEGER (E.). — Ueber die Bedeutung und Ursache der Menstruation. Berlin, 1865.
- 1838.** PHILIPP (E.). — Ein Beitrag zur hormonalen Wirkung der Placenta auf die Brustdrüse. *Zent. Gyn.*, 1924, 48, 2527-2528.
- 1839.** PHILIPP (E.). — Sexualhormon, Placenta und Neugeborenes; experimentelle Studie. *Zent. Gyn.*, 1929, 53, 2386-2394.
- 1840.** PHILIPP (E.). — Hypophysenvorderlappen und Placenta. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 450-453.
- 1841.** PHILIPP (E.). — Ueber den Zusammenhang von Histologie und innersekretorischer Wirkung des Hypophysenvorderlappens. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 3076-3096.
- 1842.** PHILIPP (E.). — Der Hormongehalt von Cysten und Neubildungen der Eierstöcke. *Zent. Gyn.*, 1934, 58, 555-561.
- 1843.** PIERRA (L.). — Extraits glandulaires totaux ou hormones pures en gynécologie. 3^e Cong. franç. Gyn., 1934, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 780-788.
- 1844.** PIERRE-BOURGEOIS, JENSENKY (M. DE) et LAGAILLARDE (J.). — La poussée menstruelle des tuberculeuses. Premier mémoire : action thérapeutique de la folliculine; fièvre menstruelle et troubles des règles. *Rev. Tub.*, 1935 (5), 1, 6-26.
- 1845.** PIERSON (H.). — Experimentelle Erzeugung von Uterusgeschwulssen bei Kaninchen durch Ovarialhormone. *Z. Krebsf.*, 1934, 41, 43-118.
- 1846.** PIERSON (H.). — Experimentelle Erzeugung von Uterusgeschwulsten bei Kaninchen durch Ovarialhormone. *Z. Krebsf.*, 1934, 41, 123-138.
- 1847.** PIGHINI (G.). — V. L'ormionizzazione sessuale della donna nelle malattie nervose e mentali. *Riv. Fren.*, 1929, 53, 1-33, in *Ber. ges. Physiol.*, 1931, 59, 802.
- 1848.** PIGHINI (G.). — Ricerche sul « liquor folliculi ». II. Sulla azione del liquore folliculare e dei suoi estratti frazionati nell'organismo animale. *Bio. Ter. sper.*, 1929, 16, 577-593, in *Ber. ges. Physiol.*, 1931, 59, 143.
- 1849.** PIGHINI (G.). — L'ormone sessuale del « liquor folliculi » et le sue applicazioni thérapeutiche. *Polic.*, 1930, n° 5, 165-167.
- 1850.** PIGHINI (G.). — Ricerche sur « liquor folliculi ». III. L'estrofollicolina tiroidizzata e fenicata. *Bio. Ter. sper.*, 1930, 17, 1-5, in *Ber. wiss. Biol.*, 1931, 17, 586.
- 1851.** PIGHINI (G.) and COLONNA (A.). — The abortive action of liquor folliculi. *Endocr.*, 1929, 13, 393-395.
- 1852.** PIGHINI (G.) e DELFINI (C.). — L'azione del liquor folliculi sul rati impuberi maschi e femmine. *Endocr. Pat.*, 1932, 7, 343-362.
- 1853.** PIGHINI (G.) e RIO (M. DEL). — Ormone sessuale femminile e permeabilità meningea. *Quad. Psych.*, 1930, 17, 121-132, in *Ber. ges. Physiol.*, 1931, 62, 187.
- 1854.** PIGHINI (G.) and RIVABELLA (S.). — The use of liquor folliculi in obstetrics veterinarian practice. *Endocr.*, 1931, 15, 195-204.
- 1855.** PINARD (A.). La menstruation dans ses rapports avec l'ovulation, la fécondation, la gestation et l'allaitement. *Bull. méd.*, 1909, 23, 1121-1125.
- 1856.** PINCUS (G.) and WERTHESEN (N.). — The continued injection of oestrin into young rats. *Am. J. Physiol.*, 1932, 103, 631-636.
- 1857.** PINTUS (G.). — Influenza della somministrazione di preparati di ghiandole genitali di vertebrati inferiori sul l'equilibrio acidobase in soggetti neuropatici. *Endocr. Pat.*, 1932, 7, 403-422.
- 1858.** PINIS-CAMPY (DAVID DE) (Les œuvres de). Paris, Denys Moreau, 1646; cf. vol. 2, p. 473.
- 1859.** PLASCHKES (S.). — Hormonale Steigerung der Darmperistaltik während der Menstruation und Gravidität. *Wien. med. Woch.*, 1933, 46, 303-304.

- 1860.** PLAUT (R.) und TIM (M., A.). — Ueber den Einfluss der Keimdrüsen auf den Stoffwechsel. *Klin. Woch.*, 1924, 3, 1664-1666.
- 1861.** PLINE. — Histoire naturelle, livre XXVIII. Collection Nisard, tome II, cf. p. 292.
- 1862.** POATE (E., M.). — Theelin, letter to editor. *J. am. med. Ass.*, 1933, 100, 1792-1793.
- 1863.** PODLESCHKA (K.) und DWORZACK (H.). — Ueber die Funktion autoplastisch in die Augenvorderkammer verpflanzter Kaninchenovarien. *A. Gyn.*, 1934, 155, 381-407.
- 1864.** POLANO (O.). — Ovarialsarkom beim Kinde. *A. Gyn.*, 1923, 120, 308-309.
- 1865.** POLANO (O.). — Myxosarkom des rechten Eierstocks von einen 1 1/2 Jährigenkinde. *Zent. Gyn.*, 1923, 47, 1055-1056.
- 1866.** POLL (H.). — Die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse, der Nebenniere und des Eierstockes. *Med. Klin.*, 1931, 27, 231-235.
- 1867.** POLL (H.) und BLOTEVOGEL (W.). — Ueber Wirkungsflächen insbesondere die Wirkungsfläche des Sexualhormons. *Med. Klin.*, 1928, 24, 1907-1910.
- 1868.** POMPEN (A., W., M.). — Perakute Wirkung von Menformon. *Act. neerl.*, 1931, 1, 111-112.
- 1869.** POMPEN (A., W., M.). — Demonstration einer kastrierten Katze die infolge von Menformon Einspritzung brünstig geworden ist. *Act. neerl.*, 1932, 2, 153.
- 1870.** POMPEN (A., W., M.). — Der Einfluss des Menformons auf die Gebärmutter. *T. Méd.*, Amsterdam, 1932-1933, in *Ber. ges. Physiol.*, 1934, 76, 530.
- 1871.** POMPEN (A., W., M.) und GOMPERS (C., A.). — Synergismus von Hypophysen-Extrakt (Pituitrin) und Menformon auf den Uterus; Versuch quantitativen Bestimmungen am Bauchfenster von Kaninchen. *Act. neerl.*, 1932, 2, 13.
- 1872.** POULAIN (M.). — A propos de l'emploi de la folliculine dans la ménopause. *Progrès méd.*, 1933, 870-875.
- 1873.** POWERS (H., H.), VARLEY (J., R.) and MORRELL (J., A.). — Preliminary note on the assay of the follicular hormone by vaginal administration. *Endocr.*, 1929, 13, 395-398.
- 1874.** PRATT (J., P.). — The corpus luteum in its relation to menstruation and pregnancy. *Endocr.*, 1927, 11, 195-208.
- 1875.** PRATT (J., P.). — The human corpus luteum and progestin. *Endocr.*, 1934, 18, 667-675.
- 1876.** PRATT (J., P.) and ALLEN (E.). — Clinical tests of the ovarian follicular hormone. *J. am. med. Ass.*, 1925, 86, 1964-1968.
- 1877.** PRATT (J., P.), ALLEN (E.), NEWELL (Q., U.) and BLAND (L., J.). — Human ova from uterine tubes. *J. am. med. Ass.*, 1929, 93, 834-837.
- 1878.** PRATT (J., P.) and SMELTZER (M.). — Nasal spray method of administering hormones of the ovary and pituitary gland. *Endocr.*, 1929, 13, 320-326.
- 1879.** PREISSECKER (E.). — Hormone in ihrer Beziehung zur Frauenheilkunde. *Wien. klin. Woch.*, 1935, 48, 1259-1262.
- 1880.** PRIBRAM (E., E.). — Studien zur Geschwulstimmunität. XII. Mitt. Ovarialfunktion und Tumourwachstum bei der weissen Maus. *Z. Krebsf.*, 1931, 34, 545-550.
- 1881.** PROBSTNER (A. VON). — Experimentelle Untersuchungen über die Hormone der Eierstockes. *Endokr.*, 1929, 3, 338-343.
- 1882.** PROBSTNER (A. VON). — Zur Frage der innerskretorischen Tätigkeit der Plazenta. *Endokr.*, 1931, 8, 161-169.
- 1883.** PROBSTNER (A. VON). — Hormonuntersuchungen in corpus luteum-System. *Endokr.*, 1935, 16, 174-179.
- 1884.** PROUST (R.), MORICARD (R.) et PALMER (R.). — Effet de développement vaginal provoqué par injection de 30 milligrammes de benzoate de folliculine

dans un cas d'atrophie secondaire à l'hystérectomie totale. *Bull. Chir.*, 1935, 61, 1100-1103.

1885. PROUST (R.), MORICARD (R.) et RODIER (P.). — De l'élévation du taux de l'hormone antéhypophysaire dans les urines dans les cas de métropathie d'origine ovarienne. *Gyn. Obst.*, 1935, 31, 1-7.

1886. PTASZEK (L.). — L'influence des hormones sexuelles sur le métabolisme basal dans les essais expérimentaux chez les femelles. *Polska Gaz. Lek.*, 1929, 15, 277, in *Ber. ger. Gyn.*, 1929, 16, 675.

1887. PTASZEK (L.). — Influence des hormones sexuelles sur le métabolisme basal. Essais expérimentaux chez les femelles. *C. R. Biol.*, 1929, 100, 1250.

1888. PULAY (E.). — Erfolge mit Ovanorm in der Dermatologie. *Wien. med. Woch.*, 1932, 82, 807-808.

R

1889. RAAB (E.). — Der Einfluss der Ovarialhormone auf den Kohlehydratstoffwechsel. *A. Gyn.*, 1931, 144, 284-285.

1890. RADOSAVLYEVITCH (A.) et KOSTICH (A.). — Effet de la splénectomie sur la fonction ovarienne (cycle œstrien). *C. R. Biol.*, 1929, 100, 56.

1891. RADOSAVLJEVIĆ (A.), KOSTIĆ (A.) und VLATKOVIĆ (B.). — Einfluss der Hyper-splenisierung auf den Oestrus der weisser Maus (Weitere Beitrag zur Studium der Beziehungen zwischen Milz und Keimdrüsen). *Endokr.*, 1931, 8, 401-404.

1892. RAINARD (J.). — Traité complet de la parturition des principales femelles domestiques. Paris, Bouchard Huzard, 1845, 1, p. 327.

1893. RALLS (J. O.), JORDAN (C. N.) and DOISY (E. A.). — An improved procedure for the extraction of the ovarian hormone and some chemical properties of the product. *J. biol. Chem.*, 1926, 64, 357-380.

1894. RANGLES (F. S.) and KNUDSON (A.). — Studies on cholesterol. IV. The relation of ovaries and testes to cholesterol metabolism. *J. biol. Chem.*, 1929, 82, 57-60.

1895. RATHERY (F.), KOURILSKY (R.) et GIBERT (S.). — L'action de l'hormone ovarienne sur la glycémie du chien normal. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 329.

1896. RATHERY (F.), KOURILSKY (R.) et GIBERT (S.). — Action de la folliculine sur la glycémie des Chiennes ovariectomisées. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 667.

1897. RATHERY (F.), KOURILSKY (R.) et LAURENT (Y.). — Insuline, folliculine et glycémie chez le Chien normal. *C. R. Acad. Sc.*, 1928, 187, 255.

1898. RATHERY (F.), KOURILSKY (R.) et LAURENT (Y.). — De l'influence réciproque de la folliculine et de l'insuline sur la glycémie des Chiennes ovariectomisées. *C. R. Acad. Sc.*, 1928, 187, 467.

1899. RATHERY (F.), KOURILSKY (R.) et LAURENT (Y.). — Action de la folliculine sur la glycémie des chiennes dépancréatées. *C. R. Biol.*, 1928, 99, 679.

1900. RATHERY (F.) et RUDOLF (M.). — Folliculine, insuline et diabète. *Bull. méd. Hôp.*, 1928, 52, 741-746.

1901. RAVALICO (M.). — Trattamento della vulvo vaginite delle bambine con estrina. *Boll. Ass. Triest.*, 1935, 26, 325-328, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 30, 678.

1902. RAVINA (A.). — Traitement des hémorragies graves de l'hémophilie par l'extrait ovarien. *Presse méd.*, 1932, 40, 1848.

1903. RAVINA (A.). — Le traitement de l'hémophilie par l'extrait ovarien. *Presse méd.*, 1933, 41, 519-521.

1904. RAYNAUD (R.). — Les autogreffes de muqueuse vaginale chez le Cobaye, leur sensibilité à la folliculine. *C. R. Biol.*, 1930, 104, 284.

- 1905.** RAYNAUD (R.). — Sur l'antagonisme fonctionnel entre les hormones ovariennes; mécanisme de l'avortement folliculinique. *T. Méd.*, Alger, 1934.
- 1906.** RECEK (V.). — Constatations anatomiques dans les hémorragies génitales. *Cas. lek. Cesk.*, 1930, 2, 1669-1673, in *Ber. ges. Gyn.*, 1931, 19, 838.
- 1907.** RECORDIER (M.). — De l'action de l'hormone folliculaire sur la glycémie de la Femme. *Marseille méd.*, 1930, 67, 273-283.
- 1908.** REED (C., I.). — Symptoms of viosterol overdosage in human subjects. *J. am. med. Ass.*, 1934, 102, 1745-1748.
- 1909.** REESE (J., D.). — Anterior hypophysis of the rat during the oestrous cycle. *Anat. Rec.*, 1932, 52, 74, n° 172.
- 1910.** REGNAULT (J.). — L'opothérapie en Chine et en Indochine. *Rev. Méd.*, 1900, 20, 1028-1030.
- 1911.** REGNAULT (J.). — Médecine et Pharmacie chez les Chinois et chez les Annamites. Paris, Challamel, 1902; cf. pp. 99 et 100.
- 1912.** REICHE (A.). — Die Bedeutung von « Unden » bei der Aufzucht von Frühgeburten. *Z. Kind.*, 1930, 49, 202-204.
- 1913.** REICHELT (O.). — Was Können wir mit der Hormontherapie in der Gynäkologie leisten? *Wien. med. Woch.*, 1934, 84, 723-725.
- 1914.** REIPRICH (W.). — Hyperovarie und Gestation. *Klin. Woch.*, 1929, 8, 1449-1451.
- 1915.** REIPRICH (W.). — Experimenteller Hyperfeminismus. Seine Bedeutung für weibliche Generationsorgane und Gestation. *A. Gyn.*, 1930, 141, 27-46.
- 1916.** REIPRICH (W.). — Heterologes Sexualhormon und hormonale Sterilisierung des männlichen organismus im Tierexperiment. *Münch. med. Woch.*, 1931, 78, 343-344.
- 1917.** REISS (M.). — Brunstbeeinflussung und Cholesterinämie. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 849.
- 1918.** REISS (M.) und MARX (K.). — Ovarialhormon und Blutkalk. *Endokr.*, 1928, 1, 181-184.
- 1919.** REISS (M.) und PERENY (St.). — Der Einfluss der Fütterung mit poliertem Reis auf die Brunstreaktion der Ratte. *Endokr.*, 1928, 1, 411-418.
- 1920.** REISS (M.) and PERENY (St.). — Thyroideahormon und Brunst. *Endokr.*, 1928, 2, 181-186.
- 1921.** REMEN (L.). — Kreatinurie und Ovarialfunktion. *Z. exp. Med.*, 1932, 81, 223-226.
- 1922.** RENDU (A.) et POUZET (F.). — Sémionome de l'ovaire avec menstruation précoce chez une fillette de six ans. *Lyon méd.*, 1924, 135, 187-189.
- 1923.** RENOUF (C.). — La crise génitale et les manifestations connexes chez le fœtus et le nouveau-né. *T. Méd.*, Paris, 1904-1905.
- 1924.** RETTERER (E.). — Sur la morphologie et l'évolution de l'épithélium du vagin des mammifères. *C. R. Biol.*, 1892, 44, 101-107 (Mémoires).
- 1925.** RETTERER (E.). — Evolution de l'épithélium du vagin. *C. R. Biol.*, 1892, 44, 566.
- 1926.** RETTERER (E.). — Sur les modifications de la muqueuse utérine à l'époque du rut. *C. R. Biol.*, 1892, 44, 637.
- 1927.** REUSNER (HIERONYMUS). — Urinarum probationes, Diodoci Uvilichii reselliani: illustratae scholes medicis. Bâle, 1582; cf. pp. 314-316.
- 1928.** REYNOLDS (S., R., M.). — Studies on the uterus. I. A method for recording uterine activity in chronic experiments on unanesthetized animals. *Am. J. Physiol.*, 1930, 92, 420-429.
- 1929.** REYNOLDS (S., R., M.). — Studies on the uterus. V. The influence of the

ovary on the motility of the non gravid uterus of the unanesthetized rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1930, 97, 706-721.

1930. REYNOLDS (S., R., M.). — Studies on the uterus. VI. The effect of œstrin on the uterine fistula during pseudopregnancy. *Am. J. Physiol.*, 1931, 98, 230-236.

1931. REYNOLDS (S., R., M.). — The action of ovary-stimulating substance of human urine of pregnancy on uterine motility in the unanesthetized rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 545-552.

1932. REYNOLDS (S., R., M.). — Humoral factors affecting uterus motility. *Endocr.*, 1932, 16, 193-198.

1933. REYNOLDS (S., R., M.). — Action of theelol (trihydroxy-œstrin) on uterine fistulae in the unanesthetized rabbit. *Proc. Soc. Biol.*, 1933, 1165-1166.

1934. REYNOLDS (S., R., M.). — Some structural and functional features of rabbits uteri following prolonged œstrin administration. *Anat. Rec.*, 1933, 62, 269-277.

1935. REYNOLDS (S., R., M.). — A predisposing factor for the normal onset of labor, the probable role of estrin. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 630-638.

1936. REYNOLDS (S., R., M.) and ALLEN (W., M.). — The action of corpus luteum extracts containing progesterin on uterus motility in the unanesthetized rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1932, 101, 86-87.

1937. REYNOLDS (S., R., M.) and ALLEN (W., M.). — The effect of progesterin containing extracts of corpus luteum on uterine motility in the unanesthetized rabbit with observations on pseudopregnancy. *Am. J. Physiol.*, 1932, 102, 39-55.

1938. REYNOLDS (S., R., M.) and FRIEDMAN (M., H.). — The activity of the uterine fistula in unanesthetized rabbits following coitus and during pseudopregnancy. *Am. J. Physiol.*, 1930, 94, 696-704.

1939. REYNOLDS (S., R., M.) and FRIEDMAN (M., H.). — The response of the uterine fistula of the unanesthetized rabbit to the injection of urine of pregnant women. *Am. J. Physiol.*, 1930, 94, 705-707.

1940. RIBIÈRE (M.) et CHIAPPONI (L.). — Sur un procédé commode d'extraction de la folliculine. *C. R. Biol.*, 1931, 105, 667.

1941. RICHELOT (L., G.). — Chirurgie de l'utérus, du vagin et de la vulve. Paris, Doin, 1902.

1942. RICHTER (C., P.). — Animal behavior and internal drives. *Q. R. Biol.*, 1927, 2, 307-343.

1943. RICHTER (C., P.). — The effect of early gonadectomy on the gross activity of rats. *Endocr.*, 1933, 17, 445-450.

1944. RICHTER (C., P.). — Pregnancy urine given by mouth to gonadectomized rats : its effects on spontaneous activity and on reproductive tract. *Am. J. Physiol.*, 1934, 110, 449-512.

1945. RICHTER (C., P.) and HARTMAN (C., G.). — The effect of injection of amniotin on the spontaneous activity of gonadectomized rats. *Am. J. Physiol.*, 1934, 108, 136-143.

1946. RICHTER (C., P.) and WISLOCKI (G., B.). — Activity studies on castrated male and female rats with testicular grafts in correlation with histological studies of the grafts. *Am. J. Physiol.*, 1928, 86, 651-660.

1947. RICHTER (J.) und DEMMEL (M.). — Das Ovarialhormon Fontanon in der Behandlung der Anaphrodisis und Sterilität des Rindes. *Berl. tier. Woch.*, 1929, 45, 765-769.

1948. RIDDLE (O.) and TANGE (M.). — Some limitations of the action of the so-called follicular hormone in birds. *Proc. Soc. Biol.*, 1926, 23, 648-652.

1949. RIDDLE (O.) and TANGE (M.). — The action of the ovarian and placental hormone in the pigeon. *Am. J. Physiol.*, 1928, 87, 97-109.

- 1950.** RIEREL (F., A.). — Allergic coryza at menstruation from ovarian hormone. *Ann. int. Med.*, 1935, 9, 9-92.
- 1951.** RIETSCHEL (P., E.). — Zur Morphologie und Histologie der Genitalausführungsgänge in individual Cyclus der weissen Maus. *Z. Zool.*, 1929, 135, 428-494; in *Ber. wiss. Biol.*, 1930, 14, 268.
- 1952.** RILEY (H., A.), BRICKNER (E., M.) and KURZROK (R.). — The abnormal excretion of theelin and prolactin in patients suffering from migraine; preliminary report. *Bull. neur. Inst.*, 1933, 3, 53-83.
- 1953.** ROBECCHI (E.). — A proposito dell'applicazione pratica di uno reazione chimica della follicolina. *Rass. Ost.*, 1934, 43, 696-698, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 29, 518, et *Boll. Piem. Ost.*, 1934, 2, 895-910.
- 1954.** ROBERTS (CH.). — Outlines of gynecological pathology and morbid anatomy. Londres, J.-A. Churchill, 1901.
- 1955.** ROBERTSON (D., C.), MADDUX (W., P.) and ALLEN (E.). — Ovarian hormone effects on ovariectomized monkeys. *Endocr.*, 1930, 14, 77-88.
- 1956.** ROBINSON (A.). — The formation, rupture and closure of ovarian follicles in ferrets and ferret polecat hybrids and some associated phenomena. *Trans. roy. Soc. Edinburgh*, 1918, 52, 302, in ALLEN (E.) [34].
- 1957.** ROBINSON (A.), DATNOW (M., M.) and JEFFCOATE (T., N., A.). — Induction of abortion and labour by means of oestrin. *Brit. med. J.*, 1935, 1, 749-753.
- 1958.** ROBINSON (A.) and LANGSTON (W., C.). — Castration atrophy and theelin. Effect of theelin on atrophic uteri of castrated albino rats. *Endocr.*, 1935, 19, 441-446.
- 1959.** ROBSON (J. M.). — Mucification in the mature mouse caused by oestrin. *Proc. physiol. Soc.*, in *J. Physiol.*, 1931, 71, 111.
- 1960.** ROBSON (J., M.). — Pregnancy changes in the rabbit's uterus and their relation to endocrine activity. *Q. J. Physiol.*, 1932, 22, 209-217.
- 1961.** ROBSON (J., M.). — Hormonic factors controlling the functional activity of the uterus. *J. Obst.*, 1933, 40, 398-505.
- 1962.** ROBSON (J., M.). — The effects of certain tissue extracts on pregnancy. *Proc. physiol. Soc.*, in *J. Physiol.*, 1933, 78, 31.
- 1963.** ROBSON (J., M.). — The reactivity and activity of the rabbit's uterus during pregnancy, parturition and the puerperium. *J. Physiol.*, 1933, 78, 309-321.
- 1964.** ROBSON (J., M.). — The effect of oestrin on the reactivity and spontaneous activity of the rabbit uterus. *J. Physiol.*, 1933, 79, 139-151.
- 1965.** ROBSON (J., M.). — Recent advances in sex and reproductive physiology. Londres, J.-A. Churchill, 1934.
- 1966.** ROBSON (J., M.). — The effect of oestrin on the uterine reactivity and its relation to experimental abortion and parturition. *J. Physiol.*, 1935, 84, 121-132.
- 1967.** ROBSON (J., M.). — The action of oestrin on the uterus of the hypophysectomized and of the pregnant rabbit. *J. Physiol.*, 1935, 84, 148-161.
- 1968.** ROBSON (J., M.). — The action of the ovarian hormones in the uterine muscle measured *in vivo* and *in vitro*. *J. Physiol.*, 1935, 85, 145-157.
- 1969.** ROBSON (J., M.). — The action of oestrin on the mammary secretion. *Q. J. Physiol.*, 1935, 24, 337-344.
- 1970.** ROBSON (J., M.) and ILLINGWORTH (R., E.). — Pregnancy changes in the rabbit's uterus and their relation to endocrine activity. *Q. J. Physiol.*, 1932, 21, 93-102.
- 1971.** ROBSON (J., M.), MC GREGOR (T., N.), ILLINGWORTH (R., E.) and STEEREL (N.). — Urinary excretion of oestrin administered under experimental conditions and after the menopause. *Brit. med. J.*, 1934, 1, 888-891.
- 1972.** ROBSON (J., M.) and WIESNER (W., P.). — The causation of mucification and cornification in the vagina of the mouse. *Q. J. Physiol.*, 1931, 21, 217-225.

- 1973.** ROCK (J.). — Artificial menstruation ; effect of female sex hormone in amenorrhea. *New England J.*, 1934, 210, 1303-1310, in *Endorc*, 1935, 19, 614.
- 1976.** ROMANIELLO (G.). — La reazione chimico-ormonale di Cuboni per la diagnosi di gravidanza della cavalla in ostetricia umana. *Rass. Ost.*, 1934, 43, 531-544, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 29, 150.
- 1977.** ROSENBERG (A.). — Ueber menstruelle, durch das corpus luteum bedingte Mammaveränderungen. *Frank. Z.*, 1922, 27, 466-506.
- 1978.** ROSENBERG (A.). — Zu der Arbeit DIECKMANN'S : « Ueber die Histologie der Brustdrüse bei gestörten und ungestörtem Menstruations Ablauf. » Dieses Archiv, Bd. 256, H. 2, s. 321. *Pflüger's A.*, 1926, 262, 298-303. Cf. p. 304, réponse de DIETRICH et DIECKMANN'S.
- 1979.** ROSENFELD (S.) and DURRANT (E., P.). — Effet of ovarian substances on excised rat uterus. *Am. J. Physiol.*, 1932, 99, 552-554.
- 1980.** ROSENHEIM (O.) and KING (H., D.). — The chemistry of the sterols, bile acids and other cyclic constituents of natural fats and oils. *Ann. Rev. Bioch.*, 1934, 3, 87-110.
- 1981.** ROSENTHAL (Th.) and NEUSTAEDTER (Th.). — Estrogenic substance in the blood of patients with acne. *A. Dermat.*, 1935, 32, 560-562.
- 1982.** ROSENTHAL (W.). — Wirkung von Menformon auf explantiertes Vaginalepitheel. *Act. neerl.*, 1934, 4, 13-14.
- 1983.** RÖSSLE (R.). — Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration. *Virchow's A.*, 1914, 216, 248-264.
- 1984.** ROUSSEL (G.). — Historique de la première réalisation de la folliculine cristalline en France. *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 99, 100-105.
- 1985.** ROUSSEL (G.) et GALLOT (G.). — Le diagnostic de la gestation chez la Jument. *Bull. Acad. vét.*, 1935, 8, 529-533.
- 1986.** ROWE (A., W.) and LAWRENCE (C., H.). — Studies of the endocrine glands ; II. The pituitary. *Endocr.*, 1928, 12, 245-322.
- 1987.** ROWE (A., W.) and LAWRENCE (C., H.). — Studies of the endocrine glands ; IV. The male and female gonads. *Endocr.*, 1928, 12, 591-662.
- 1988.** ROWLANDS (I., W.) and CALLOW (R., K.). — Stability of the international standard of the oestrous producing hormone in alcoholic solution. *Bioch. J.*, 1935, 29, 837-841.
- 1989.** ROWNTREE (L., G.), CLARK (J., H.) and HANSON (A., M.). — The biological effects of thymus extract (HANSON). *J. am. med. Assoc.*, 1934, 103, 1425-1430.
- 1990.** RUINEN (F., H.). — Ueber den Angriffspunkt der Mammawirkung von Menformon. *Act. neerl.*, 1932, 2, 161.
- 1991.** RUINEN (F., H.). — Het aangrijpungspunt van de werking van menformon op de mamma. *Nederl. Genees.*, 1933, 1, 610-611.
- 1992.** RUNGE (H.) und CLAUSNITZER (C.). — Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung von Follikel- und Hypophysenvorderlappenhormon bei Schwangeren mit abgestorbener Frucht sowie in normalen Wochenbett. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 2450-2459.
- 1993.** RUNGE (H.) und DIETHEIM (K.). — Vergleichende Untersuchungen des Hormonspiegels in Blut und Harn schwangerer Frauen. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 2472-2475.
- 1994.** RUNGE (H.), HARTMANN (H.) und SIEVERS (K.) — Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung von Follikel- und Hypophysenvorderlappenhormon am Ende der Schwangerschaft. *A. Gyn.*, 1932, 149, 608-622.
- 1995.** RUSSO (S., C.). — Il comportamento del calcio e del potassio e del loro rapporto nel siero di sangue di gestanti sane con gravidanza a decorso normale e nel siero di sangue di non gestanti dopo iniezioni di estratti di placenta e di estratti follicolari. *A. Ost.*, 1934, 41, 131-172.

1996. RUZICKA (L.). — L'hormone masculine et sa préparation artificielle au laboratoire. *Bull. Soc. chim.*, 1935 (5), 2, 1497-1512.

1997. RUZICKA (L.) und WETTSTEIN (A.). — V. Künstliche Herstellung des männlichen Sexualhormons trans-dehydro-Androsterons und des Androsten-3-17-dions. *Helv. chim.*, 1935, 18, 986-994.

1998. RUZICKA (L.) und WETTSTEIN (A.). — Sexualhormone. VII. Ueber die künstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). *Helv. chim.*, 1935, 18, 1264-1275.

S

1999. SABRAZÈS (J.), LE CHUITTON (F.) et GINESTE (G.). — Hyperplasie des glandes tégumentaires et adénomateuse sudoripare après injections de folliculine chez le Rat blanc. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 376.

2000. SABRAZÈS (J.), LE CHUITTON (F.) et MAUZÉ (J.). — Essai de greffe intradermique d'épiloön et injections de folliculine chez le Rat blanc ; déductions relatives aux endométrioses des cicatrices opératoires. *C. R. Biol.*, 1934, 114, 702.

2001. SACK (H.). — Organtherapeutische Ergebnisse bei depressiven Psychosen von Frauen. *Monat. Psych.*, 1932, 83, 305-374.

2002. SAETHRE (N.). — Titrierung von Sexualhormonen bei Geistkranken. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 1409-1410.

2003. SAIDL (J.). — Menstruation normale chez des Femmes castrées traitées par l'hormone ovarienne. *Cas. lek. Cesk.*, 1932, 71, 15-18, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 29, 223.

2004. SAIKI (S.). — Relation of the hypophysis and ovaries to experimentally induced uterine bleeding in monkeys. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 8-20.

2005. SAITO (T.). — Ueber den Einfluss der Sexualdrüse auf den Jodgehalt der Schilddrüse. *Fol. endocr.*, 1930, 6, 13-14, in *Ber. ges. Physiol.*, 1930, 57, 315.

2006. SAJITZ (R.). — Verwendung des Zyklushormon « Progynon » bei einem Fall von pernioner Anämie. *Münch med. Woch.*, 1931, 78, 790-791.

2007. SAMSON-HIMMELSTJERNA (von). — Ueber die Beeinflussbarkeit der Hämophilie durch Ovarialhormone. *Zent. Chir.*, 1933, 60, 1462-1463.

2008. SAND (K.). — Experimentelle Hermaphroditismus. *Pflüger's A.*, 1919, 173, 1-7.

2009. SANDIFORD (I.), WHEELER (T.) and BOOTHBY (W., M.). — Metabolic studies during pregnancy and menstruation. *Am. J. Physiol.* 1931, 96, 191-202.

2010. SANDULESCO (G.), WANG WEN TCHUNG et GIRARD (A.). — Contribution à la connaissance des hormones sexuelles femelles. *C. R. Acad. Sc.*, 1933, 196, 137.

2011. SAPHIR (W.). — Concerning the function of the pineal body. *Endocr.*, 1934, 18, 625-628.

2012. SATO (T.). — Die Wirkung von Ovarialpräparat auf den Zucker und Calciumgehalt im Blute. *Jap. J. med.*, IV, Pharmacol., 1930, 5, 31-32, in *Ber. ges. Physiol.*, 1931, 61, 596.

2013. SATWORNITZKAJA (S., A.). — Ueber die morphologische Bedeutung der sogenannten Kastrationszellen der Hypophyse. *Z. mikr. Anat.*, 1927, 8, 384-407.

2014. SAUPHAR (G.). — Un nouveau signe clinique de l'activité de la folliculine : le test des seins. *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 496-501.

2015. SAVIANO (M.). — Ormone follicolare e coagulazione del sangue. *Accad. naz. Lincei*, 1935, 6, 165-185, in *Ber. ges. Physiol.*, 1935, 87, 170.

2016. SAVIANO (M.). — La folliculine dans le rachitisme expérimental. *Boll. Biol. sper.*, 1934, 9, 664-667, in *Chem. Abstr.*, 1935, 29, 1858.

2017. SAVIGNONI (F.). — Insulinae ovaio, azione dell'insulina sull'ovaio di animali impuberi trattati con l'orina di donna gravida. *Riv. Ginec.*, 1934, 16, 211-215, in *Ber. ges. Gyn.*, 1934, 27, 101.

2018. SAWITZKI (W.). — Ueber den Zusammenhang zwischen der Funktion der Brustdrüse und Hormonen der inkretorischen Drüsen. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 2784-2788.

2019. SCARBOROUGH (E., M.). — Note on the action of oestrin on the isolated uterus sensitised with pituitary extract. *Lancet*, 1928, 215, 1236-1237.

2020. SCHARRER (E.) und SCHERER (H., J.). — Beitrag zur Frage des experimentellen Hyperfeminismus. *Z. verg. Physiol.*, 1929, 8, 749-760.

2021. SCHARRER (K.) und SCHROPP (W.). — Die Wirkung von Follikelhormon-Kristallisaten auf das Wachstum einiger Kulturpflanzen. *Bioch., Z.*, 1935, 281, 314-328.

2022. SCHEIDT (W.). — Erfahrungen mit der Ovarialhormontherapie bei Amenorrhoe und Dysmenorrhoe. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 2615-2618.

2023. SCHEMSKY (W.) und FINK (M.). — Inkrettherapie und Gaswechsel. *Klin. Woch.*, 1929, 8, 354-356.

2024. SCHENK (F.). — Ueber die Veränderungen der Rattenhypophyse nach operativer und Röntgenkastration. *Z. Geb.*, 1927, 91, 483-498.

2025. SCHEPENTINSKY (A.). — Ueber K- und Ca-Gehalt des Blutes im Laufe des Menstruationszyklus. *Monat. Geburtsh.*, 1934, 97, 83-88.

2026. SCHIAVO (E.). — Sulla terapia ovarica dell' emofilia. *Polic.*, 1934, 41, 1881-1889.

2027. SCHICKELÉ (G.). — Action biologique du corps jaune et de la glande interstitielle de l'ovaire. *Gyn. Obst.*, 1925, 12, 97-166.

2028. SCHIFFER (A., L.) and NICE (L., B.). — Double adrenalectomy and the oestrous cycle in the white rat. *Am. J. Physiol.*, 1930, 95, 292-293.

2029. SCHILDBERG (W.). — Behandlung ovarieller Störungen mit Schwangerenurin. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 801-804.

2030. SCHILLER (W.). — Ueber die Aufzucht frühgeborener Kinder mit Follikulin. *A. Gyn.*, 1931, 147, 72-81.

2031. SCHITTENHELM (A.) und BUHLER (F.). — Die Beeinflussbarkeit der Spontan-kreatinurieinnersekretorischer Störungen durch Sexualhormon. *Z. exp. Med.*, 1935, 95, 197-205.

2032. SCHLEIDT (J.). — Ueber die Hypophyse bei feminisierten Männchen und maskulierten Weibchen. *Zent. Physiol.*, 1914, 27, 1170-1172.

2033. SCHMIDT (W.). — Die Epithelregeneration in der Scheide unter den Einfluss des Brunsthormons und bei Avitaminose A. *Beit. Path.*, 1935, 96, 129-146.

2034. SCHMITT (W.). — Die Schilddrüsenfunktion bei Dysmenorrhoe. *Zent. Gyn.*, 1925, 49, 2449-2464.

2035. SCHMUSLOVITZ (J.) and BOYD-WYLIE (H.). — The chemical diagnosis of pregnancy by detection of estrin in urine. *J. Lab.*, 1925, 21, 210-216.

2036. SCHOCHET (S., S.) and SIDNEY. — Collective review of the gynecologic literature of 1928. *Am. J. Obst.*, 1929, 17, 885-902.

2037. SCHOCKAERT (J., A.). — Grossesse, cancer et folliculine. *Bruxelles méd.*, 1935, 15, 1010-1012. — V. aussi : Folliculine et cancer. *C. R. 9^e Congrès Assoc. Gynéc. et Obst.*, in *Gyn. Obst.*, 1935, 31, 819-820.

2038. SCHOCKAERT (J., A.) et LEJEUNE (A.). — La teneur en vasopressine de l'hypophyse du Cobaye normal, et après injection de folliculine et de thyroxine. *C. R. Biol.*, 1935, 119, 1197.

2039. SCHOELLER (W.). — Die hormonale Steuerung des weiblichen Zyklus. *Dtsch. med. Woch.*, 1924, 60, 21-24.

2040. SCHOELLER (W.). — La dose fisiologica di ormone follicolare della donna. *Atti Soc. ital. Ost.*, 1931, 31, 481-489, 505-516, in *Ber. ges. Gyn.*, 1931, 164. — Id. Die physiologische Follikelhormondosis der Frau. *Med. Klin.*, 1934, 30, 697-698.
2041. SCHOELLER (W.), DOHRN (M.) and HOHLWEG (W.). — The peroral effect of follicular hormones. *Med. J.*, 1930, 132, 487-493.
2042. SCHOELLER (W.), DOHRN (M.) and HOHLWEG (W.). — Possible clinical indications for follicular hormone therapy based upon its known biologic effect in animal experiments. *Am. J. Med. S.*, 1931, 182, 326-334.
2043. SCHOELLER (W.), DOHRN (M.) and HOHLWEG (W.). — Die perorale Wirkung des Follikelhormons. *Wien. A. Med.*, 1931, 21, 323-328.
2044. SCHOELLER (W.), DOHRN (M.) und HOHLWEG (W.). — Die künstliche Ausslösung des Sexualzyklus an Pavianweibchen. I. Ueber die Brunstschwellungen beim kastrierten Pavianweibchen nach subkutaner und perorale Progynondarreicherung. *A. Gyn.*, 1932, 150, 126-134.
2045. SCHOELLER (W.), DOHRN (M.) and HOHLWEG (W.). — The peroral efficacy of the follicular hormone. *Proc. Sex. Res.*, 396-407.
2046. SCHOELLER (W.), DOHRN (M.) and HOHLWEG (W.). — Swelling of the external genitalia in castrated female baboons after oral and hypodermic treatment with female follicular sex hormone. *J. Lab.*, 1933, 18, 926-932.
2047. SCHOELLER (W.), DOHRN (M.) und HOHLWEG (W.). — Zum Eichungsproblem des Follikelhormons und seiner Derivate. *Klin. Woch.*, 1935, 14, 826-827.
2048. SCHOELLER (W.) und GEHRKE (M.). — Der Einfluss der Keimdrüsenhormone auf die Legetätigkeit von Hennen. *A. Gyn.*, 1933, 155, 234-240.
2049. SCHOELLER (W.) und GEHRKE (M.). — Ueber Hemmungsfaktoren und den Mechanismus der Wirkung gegengeschlechtlicher Sexualhormone auf die Entwicklung der Keimdrüsen. *Bioch. Z.*, 1933, 264, 352-356.
2050. SCHOELLER (W.) und GOEBEL (H.). — Die Wirkung des Follikelhormons auf Pflanzen. *Bioch. Z.*, 1931, 240, 1-11.
2051. SCHOELLER (W.) und GOEBEL (H.). — Die Wirkung des Follikelhormons auf Pflanzen. II. Mitt. Ueber den Einfluss des kristallinischen α -Follikelhormons. *Bioch. Z.*, 1932, 251, 223-228.
2052. SCHOELLER (W.) und GOEBEL (H.). — Die Wirkung des Follikelhormons auf Pflanzen. *Bioch. Z.*, 1934, 272, 215-221.
2053. SCHOELLER (W.) und GOEBEL (H.). — Die Einwirkung oestrogenen substanzen auf Pflanzen. *Bioch. Z.*, 1935, 278, 298-311.
2054. SCHOELLER (W.), SCHWENK (E.) und HILDEBRANDT (F.). — Neue hydrierung produkte des Follikelhormons. *Naturw.*, 1933, 21, 200.
2055. SCHOEN (J.). — Studien über Follikelhormon und Androkinin im Frauenharn, insbesondere bei Tumoren. *T. Méd.*, Kiel, 1934, in *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 30, 531.
2056. SCHOENEMANN (A.). — Hypophysis und Thyroidea. *Virchow's A.*, 1892, 129, 310-336.
2057. SCHRECK (S.). — « Progynon » Scheering. Ein neues Zyklus-Hormon-preparat. I. Mitt. Amenorrhoe (ohne und mit hypoplasia genitalis). *Klin. Woch.*, 1928, 7, 1172-1178.
2058. SCHREYER (W.). — Untersuchungen über die histologischen Veränderungen der Schleimhäute des weiblichen Rindes im Brunstzyklus; ihr klinisch anatomischer Ausdruck und ihr Vergleich mit den diesbezüglichen Verhältnissen bei den übrigen Säugetieren. *Z. Anat. Entw.*, 1933, 100, 40-75.
2059. SCHRIRE (I.) and ZWARENSTEIN (H.). — The influence of gonads on protein metabolism; IV. The effect of ovariectomy and of injections of gonadal and anterior pituitary extracts on urinary creatinine in female rabbits. *Bioch. J.*, 1933, 28, 358-359.

- 2060.** SCHROEDER (R.). — Ueber die zeitlichen Beziehungen der Ovulation und Menstruation (Zugleich ein Beitrag zur corpus luteum-Genese). *A. Gyn.*, 1913, 101, 1-35.
- 2061.** SCHROEDER (R.). — Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Endometriums. *A. Gyn.*, 1912, 98, 81-135.
- 2062.** SCHROEDER (R.). — Anatomische Studien zur normalen und pathologischen Physiologie der Menstruationszyklus. *A. Gyn.*, 1915, 104, 27-102.
- 2063.** SCHROEDER (R.). — Die Pathogenese der Meno- und besonders der Metrorrhagien. *A. Gyn.*, 1919, 110, 633-658.
- 2064.** SCHROEDER (R.). — Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes und seine Störungen. Munich, Bergmann, 1928 in VEIT-STOECKELS, Handbuch der Gynäkologie, II.
- 2065.** SCHROEDER (R.). — Die klinischen Anwendungsgebiete der Sexualhormonpräparate (ihre klinische Teste). *Dtsch. klin. Woch.*, 1929, 55, 3-7.
- 2066.** SCHROEDER (R.). — Weibliche Genitalorgane in Handbuch der mikroskopische Anatomie der Menschen, 1930, 7, 329-574. Berlin, Springer, 1927.
- 2067.** SCHROEDER (R.) und GOERBIG (F.). — Ueber Substanzen die das Genitale wirksam zum Wachstum anregen. *Z. Geb.*, 1921, 83, 764-786.
- 2068.** SCHROEDER (R.), KESSLER (R.) und TIETZ (K.). — Die Pathogenese gynäkologischen Blutungen (Eine analytische Uebersicht über des gesamte ambulante und klinische Material der letzten 9 Jahre). *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 11-25.
- 2069.** SCHUBERT (E. von). — Untersuchungen über die Wirkung der Roetgenstrahlen auf den Oestrus der weissen Maus. *Med. Klin.*, 1927, 23, 188.
- 2070.** SCHUGT (P.). — Untersuchungen über die Wirkung abgestufter Dosen von Roetgenstrahlen verschiedener Wellenlänge auf die Struktur und Funktion der Ovarien. *Strahl.*, 1928, 27, 603-662.
- 2071.** SCHULCZ (A. von). — Wechselwirkung zwischen Ovarien und Hypophysenvorderlappen. *A. Gyn.*, 1933, 152, 529-536.
- 2072.** SCHULCZ (A. von). — Experimentelle Untersuchungen über künstliche sexuelle Frühreife. *A. Gyn.*, 1933, 152, 537-547.
- 2073.** SCHULTZE (S., K., F.). — Die Reaktion der nichtschwangeren menschlichen Gebärmutter auf Hypophysenhinterlappenextrakte. *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 3042-3052.
- 2074.** SCHUSCHIANA (P.). — Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. V. Mitt., Sexualhormon im Harn und Kot bei : a) Metropathia haemorrhagica juveniles (glandulär-cystischer Hyperplasie); b) Granulosazelltumor des Ovars. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 1924-1936.
- 2075.** SCHWENK (E.) und HILDEBRANDT (E.). — Ein neues isomeres Follikelhormon aus Stutenharn. *Naturw.*, 1932, 20, 658-659.
- 2076.** SCHWENK (E.) und HILDEBRANDT (E.). — Farbereaktionen der Follikelhormone. *Bioch. Z.*, 1933, 259, 240-252.
- 2077.** SCHWENK (E.) und HILDEBRANDT (E.). — Reduktion des Follikelhormons. *Naturw.*, 1933, 21, 177.
- 2078.** SCHWERTFEGGER (H.). — Beiträge zum Vorkommen und zur Wirkung der weiblichen Sexualhormone. *A. exper. Path.*, 1931, 163, 486-492.
- 2079.** SEABORN (E.). — The oestrus cycle in the mare and some associated phenomena. *Anat. Rec.*, 1925, 30, 277-287.
- 2080.** SEABORN (E.) et CHAMPY (CH.). — Structure de l'ovaire de la Jument et son cycle évolutif en dehors de la gestation. *C. R. Biol.*, 1923, 89, 1091.
- 2081.** SEAGLIONE (S.). — Ormone follicolare e ovaio. *Riv. Ginec.*, 1930, 11, 464-471, in *Ber. wiss. Biol.*, 1931, 18, 282-283.
- 2082.** SÉBILLOT (P.). — Le Folklore de France, Paris, Librairie orientale et américaine, 1906; cf. t. III, la faune de France, p. 510. — Voir aussi MEYER (P.) et JORET (CH.), Recettes médicales en français publiées d'après le manuscrit 23 d'Evreux, Romania, 1889, 18, p. 576, recette n° 49.

- 2083.** SECKINGER (D., L.). — The effect of ovarian extracts upon the spontaneous contractions of the fallopian tube of the domestic pig, with special reference to the oestrous cycle. *Am. J. Physiol.*, 1924, 70, 538-539.
- 2084.** SECKINGER (D., L.) and SNYDER (F., F.). — Cyclic changes in the spontaneous contractions of the fallopian tube. *Bull. Hopkins*, 1926, 39, 371-378.
- 2085.** SEELIG (M., G.). — Dibenzanthracene 1.2.5.6. as a carcinogenic agent. *Am. J. Canc.*, 1934, 20, 827-833.
- 2086.** SÉGUY (J.). — Homo-opothérapie ovarienne. *Bull. Obst. Gyn.*, 1928, 17, 231-232.
- 2087.** SÉGUY (J.). — Métrorragies polyhormonales. *Médecine*, 1932, 13, 277-281.
- 2088.** SÉGUY (J.). — La folliculine est-elle une hormone ovarienne ? *Bull. méd.*, 1935, 49, 741-744.
- 2089.** SÉGUY (J.) et BULLIER (P.). — Recherche du cycle menstruel de l'Hamadryas Papion. *A. Museum*, 1935 (6), 12, 309-311.
- 2090.** SÉGUY (J.) et VIMEUX (J.). — Glaires cervicales et ascension des spermatozoïdes. *Gyn. Obst.*, 1933, 27, 346-358.
- 2091.** SEHRT (E.). — Zur thyreogenen Aetiologie der hemorrhagischen Metropathien. *Münch. med. Woch.*, 1913, 60, 961-964.
- 2092.** SEITZ (L.). — Ovarialhormone als Wachstumursachen der Myome. *Münch. med. Woch.*, 1911, 58, 1281-1285.
- 2093.** SEITZ (L.). — Innere Sekretion und Schwangerschaft. Leipzig, Barth, 1913.
- 2094.** SEITZ (L.) und WINTZ (H.). — Ueber die Beziehungen des corpus luteum zu Menstruation. *Monat. Geburtsh.*, 1919, 49, 1-23.
- 2095.** SELLE (R.). — Changes in the vaginal epithelium in the guinea pigs during the oestrous cycle. *Am. J. Anat.*, 1922, 30, 429-443.
- 2096.** SELYE (H.), COLLIP (J., B.) and THOMPSON (D., L.). — Nervous and hormonal factors in nutrition. *Endocr.*, 1934, 18, 237-248.
- 2097.** SELYE (H.), COLLIP (J., B.) and THOMPSON (D., L.). — Effect of oestrin on ovaries and adrenals. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 1377-1381.
- 2098.** SELYE (H.), HARLOW (C.), and Mc KEOWN (T.). — The endometrial mole. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 1253-1256.
- 2099.** SELYE (H.), THOMPSON (D., L.) and COLLIP (J., B.). — Metaplasia of uterine epithelium produced by chronic oestrin administration. *Nature*, 1935, 135, 65-66.
- 2100.** SENDRAIL (M.) et RIEUNAU (G.). — Action de la castration ovarienne sur la tolérance à l'insuline et à l'insulinémie de fatigue. *C. R. Biol.*, 1934, 116, 735.
- 2101.** SERDUKOFF. — Extraction de l'hormone sexuelle femelle et résultats de la folliculinothérapie. *Gyn. Obst.*, 1929, 19, 39-55.
- 2102.** SEVERINGHAUS (A., E.). — The effect of castration in the guinea pig upon the sex maturing potency of the anterior pituitary. *Am. J. Physiol.*, 1932, 101, 309-315.
- 2103.** SEVERINGHAUS (A., E.). — A cytological study of the anterior pituitary of the rat with special reference to the Golgi apparatus and to cell relationships. *Anat. Rec.*, 1933, 57, 149-175.
- 2104.** SEVERINGHAUS (A., E.), ENGLE (E., T.) and SMITH (P., E.). — Anterior pituitary changes referable to the reproductive hormones and the influence of the thyroid and the adrenals on genital function; in ALLEN (E.), Sex and internal Secretions. Londres, Baillière, Tindall et Cox, pp. 805 et sq.
- 2105.** SEVERINGHAUS (E., L.). — Differentiation of thyrotoxicoses and the menopausal disturbances. *Endocr.*, 1931, 15, 536-540.
- 2106.** SEVERINGHAUS (E., L.). — The use of folliculine in involutional states. *Am. J. Obst.*, 1933, 25, 361-368.

2107. SEVERINGHAUS (E., L.). — The relief of menopause symptoms by estrogenic preparations. *J. am. med. Ass.*, 1935, 104, 624-628.

2108. SEVERINGHAUS (E., L.) and EVANS (J., S.). — Clinical observations on the use of an ovarian hormone amniotin. *Am. J. med. Sc.*, 1929, 178, 638-644.

2109. SÉVIGNÉ (M^{me} DE). — Lettres ; Collection « Les Grands Ecrivains de la France », annotations de M. MONMERQUÉ, Paris, Hachette, 1862; lettre du 13 juin 1685; VII, 396.

2110. SHAW (W.). — Irregular uterine haemorrhage. *J. Obst.*, 1929, 36, 1-69.

2111. SHAW (W.). — Observations on the therapeutic value of the oestrus producing hormone of the ovary. *Q. J. Pharm.*, 1929, 11, 373-381.

2112. SHAW (W.). — Ovulation and menstruation. *Brit. med. J.*, 1934, 1, 7-10.

2113. SHERMAN (H., C.), GILET (L., H.) and POPE (H., M.). — Monthly metabolism of nitrogen phosphorus and calcium in healthy women. *J. biol. Chem.*, 1918, 34, 372-381.

2114. SHERWOOD (T., C.), SAVAGE (M.) and HALL (J., F.). — The effect of amniotin on the basal metabolism of rats and rabbits. *Am. J. Physiol.*, 1933, 105, 241-245.

2115. SHIRAKI (K.) and HIROSHI (Y.). — On the determination of a unit of the ovarian hormone. *Trans. jap. path. Soc.*, 1929, 19, 79, in *Ber. ges. Physiol.*, 1930, 57, 317.

2116. SHUMACKER (H., B.) and LAMONT (A.). — Lack of effect of theelin upon somatogenic, thyrotropic and adrenotropic activity of hypophysis. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 1568-1570.

2117. SHUTE (E.). — Is oestrin the cause of the resistance to proteolysis found in the blood serum of aborting women. *J. Obst.*, 1935, 42, 1085-1095.

2118. SIEBKE (H.). — Die Behandlung der Ovarialinsuffizienz mit Sexualhormon. *Munch. med. Woch.*, 1929, 76, 1752-1755.

2119. SIEBKE (H.). — Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons; I. Mitt., Sexualhormon im Blut. *Zent. Gyn.*, 1929, 53, 2450-2462.

2120. SIEBKE (H.). — Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. II. Mitt., Sexualhormon im Harn bei regelmässigen monatlichen Zyklus. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 1601-1618.

2121. SIEBKE (H.). — Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. III. Mitt., Sexualhormon im Harn bei seltenen Regelblutungen und bei Amenorrhöe. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 1618-1630.

2122. SIEBKE (H.). — Thykylinin und Androkinin, das weibliche und männliche Sexualhormon im Körper der Frau. *A. Gyn.*, 1931, 146, 417-461.

2123. SIEBKE (H.). — Welche Mengen von Follikelhormon und Androkinin finden sich in den Exkreten während der normalen monatlichen Zyklus und nach Follikulin Zufuhr per os. *A. Gyn.*, 1933, 156, 317-321.

2124. SIEBKE (H.) and SCHUSCHIANA (P.). — Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. IV. Mitt., Sexualhormon im Harn und Kot bei regelmässigen monatlichen Zyklus, Zyklus störungen, und Hormontherapie. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 1734-1747.

2125. SIEDE (W.). — Der Einfluss weiblichen Sexualhormone und Strahlen verschiedenen Wellenlängen auf die Blutzusammensetzung. *T. Méd.*, Leipzig, 1932, in *Ber. ges. Physiol.*, 1934, 76.

2126. SIEGERT (F.). — Experimentelle Untersuchungen über die gegenseitigen Beziehungen von Nebennieren und Keimdrüsen. *Z. Geb.*, 1929, 94, 553, 618.

2127. SIEGERT (F.). — Der Einfluss des Ovarialhormone auf das motorische Verhalten des Uterus. *A. Gyn.*, 1931, 145, 282-284.

2128. SIEGERT (F.). — Der Einfluss des Ovarialhormons (Follikelhormon) auf die

Empfindlichkeit des Uterus gegenüber Hypophysenhinterlappenhormon. *Klin. Woch.*, 1931, 10, 734-737.

2129. SIEGERT (F.). — Ergebnisse der Ovarientransplantation beim Menschen unter gleichzeitiger Einwirkung künstlicher Hormonzufuhr. *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 2684-2697.

2130. SIEGERT (F.). — Erfahrungen und Ergebnisse mit der Hormonbehandlung weiblicher Genitalstörungen. *Z. Geb.*, 1933, 107, 117-157.

2131. SIEGERT (F.) und SCHMIDT-NEUMANN. — Der Hormonspiegel im mütterlichen und kindlichen Blut an Ende der Schwangerschaft. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 1630-1637.

2132. SIEGMUND (H.). — Zum biologischem Nachweiss retinieren Chorionepithels der Mole und des Chorionepitheliom aus dem Harn. *Wien. klin. Woch.*, 1931, 44, 1045-1048.

2133. SIEGMUND (H.). — Untersuchungen über das Bestehen wechselseitiger Beziehungen zwischen Ovarium und Hypophysenvorderlappen. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 953-958.

2134. SIEGMUND (H.). — Ovarialfunktion nach Uterusextirpation (Tierexperimentelle Untersuchungen). *A. Gyn.*, 1934, 157, 223-228.

2135. SILBERSTEIN (F.) und ENGEL (P.). — Ueber das Vorkommen einer östrogenen Substanz in der Epiphyse. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 908-910.

2136. SILBERSTEIN (F.) und ENGEL (P.). — Ueber das Auftreten einer Brunstoffer in Blut und Geweben unter pathologischen Verhältnissen; V. Mitt., Einfluss der Kastration. *Wien. klin. Woch.*, 1933, 46, 1351-1352.

2137. SILBERSTEIN (F.), FELLNER (O., O.) und ENGEL (P.). — Ueber das Auftreten eines Brunststoffes in Blut und Geweben unter pathologischen Verhältnissen. *Z. Krebsf.*, 1932, 35, 420-427.

2138. SILBERSTEIN (H.), MOLNAR (K.) und ENGEL (P.). — Ueber das Auftreten eines Brunststoffes unter pathologischen Verhältnissen. IV. Mitt., Das Auftreten und Verschwinden einer östrogenen Substanz in Bakterienkulturen. *Wien. klin. Woch.*, 1932, 45, 559-560.

2139. SILBERSTEIN (F.), MOLNAR (K.) und ENGEL (P.). — Ueber das Auftreten... VII. Mitt., Ueber Zerstörung von Menformen im Blut und in Organen. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 1694-1695.

2140. SIMON (I.). — Asaph-Ha-iehoudi, médecin et astrologue du Moyen âge, avec une étude sur la médecine dans la Bible et le Talmud. *T. Méd.*, Paris, 1933.

2141. SIMONNET (H.). — Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire, les propriétés du liquide folliculaire. *T. Vét.*, Paris, O. Doin, 1928.

2142. SIMONNET (H.) et BRANDWEIN (E.). — Folliculine, insuffisance ovarienne et stérilité. 3^e Congr. franç. Gynéc., Paris, 1934, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 775-780.

2143. SIMONNET (H.) et BRANDWEIN (E.). — Quels sont les moyens actuels permettant de déterminer le moment de l'ovulation chez la Femme? *Bull. Soc. Sex.*, 1935, 2, 389-394.

2144. SIMONNET (H.) et BRANDWEIN (E.). — Rapports entre les troubles menstruels et l'état fonctionnel ovarien. *Presse méd.*, 1935, 43, 1233-1235.

2145. SIMPSON (J., W.) and BURCH (J., C.). — Experimental production of glandular cystic hyperplasia of endometrium with estrogenic substances of parturient urine. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 1570-1571.

2146. SKARZYNSKI (B.). — Recherches sur les corps œstrogènes d'origine végétale. *Bull. Acad. pol.*, 1933, 5, 347-353. Id., *Nature*, 1933, 131, 766.

2147. SKOWRON (S.). — Effect of the male sex hormone on the genital tract of the female. *Nature*, 1934, 134, 627.

2148. SKOWRON (S.) et PERAUS (A.). — La folliculine provoque-t-elle l'interruption de la gestation par l'arrêt de la fonction du corps jaune? *C. R. Biol.*, 1935, 119, 772.

- 2149.** SKOWRON (S.) et SKARZYNSKI (B.). — Le passage de l'hormone folliculaire à travers le placenta du Lapin. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 1604.
- 2150.** SLAWSON (C., B.). — Crystallographic description of theelin. *J. biol. Chem.*, 1930, 87, 373-374.
- 2151.** SLAWSON (C., B.). — Crystallographic description of theelol. *J. biol. Chem.*, 1931, 91, 607-609.
- 2152.** SLONAKER (J., R.). — The effect of pubescence, oestruation and menopause on the voluntary activity in the albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1924, 68, 294-315.
- 2153.** SLONAKER (J., R.). — The effect of the follicular hormone on old albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1927, 81, 325-335.
- 2154.** SLONAKER (J., R.). — Semi-ovariectomy compensation hypertrophy of the remaining ovary and migration of the ova in the albino rat. *A. J. Physiol.*, 1927, 81, 620-627.
- 2155.** SLOTTA (K., H.). — Zur Chemie und Gewinnung des weiblichen Sexualhormons. *Dtsch. med. Woch.*, 1927, 53, 2158-2159.
- 2156.** SLOTTA (K., H.), RUSCHIG (H.) und BLANKE (E.). — Reindarstellung der Hormone aus dem Corpus luteum. III. Mitteil. Konstitution von Luteosteron C und D. *Ber. chem. G.*, 1934, 67, 1947-1954.
- 2157.** SLOTTA (K., H.), RUSCHIG (H.) und FELS (E.). — Reindarstellung der Hormone aus dem corpus luteum (Vorlauf. Mitteil.). *Ber. chem. G.*, 1934, 67, 1270-1273.
- 2158.** SLOTTA (K., H.), RUSCHIG (H.) und FELS (E.). — Reindarstellung der Hormone aus dem corpus luteum. II. Mitteil. *Ber. chem. G.*, 1934, 67, 1624-1626.
- 2159.** SMELSER (G., K.). — The response of guinea pig mammary glands to injection sex hormones and ovarian grafts and its bearing on the problem of sex hormone antagonism. *Physiol., Zool.*, 1933, 6, 396-449.
- 2160.** SMITH (B., G.) and BRUNNER (E., K.). — The structure of the human vaginal mucosa in relation to the menstrual cycle and to pregnancy. *Am. J. Anat.*, 1934, 54, 27.
- 2161.** SMITH (M., G.). — On the interruption of pregnancy in the rat by injection of ovarian follicular extract. *Bull. Hopkin's*, 1926, 39, 203-214.
- 2162.** SMITH (M., G.). — A study of the ovarian follicular hormone in the blood of the pregnant woman. *Bull. Hopkin's* 1927, 41, 62-66.
- 2163.** SMITH (G., S. VAN) and SMITH (O., W.). — Studies on urinary excretion of estrin, with special reference to effect of luteinizing hormone and progestin. *Am. J. Physiol.*, 1931, 98, 578-584.
- 2164.** SMITH (G., S. VAN) and SMITH (O., W.). — The excretion of oestrin by women. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 553-558.
- 2165.** SMITH (G., S. VAN) and SMITH (O., W.). — The inhibition of lactation in rabbits with large amounts of oestrin. *Am. J. Physiol.*, 1933, 103, 356-361.
- 2166.** SMITH (G., S. VAN) and SMITH (O., W.). — Excessive gonad-stimulating hormone and subnormal amounts of estrin in the toxæmias of late pregnancy. *Am. J. Physiol.*, 1934, 107, 128-145.
- 2167.** SMITH (G., S. VAN) and SMITH (O., W.). — Comparatively low levels of oestrin in cases of chorioepithelioma and hydatiform mole. *Proc. Soc. Biol.*, 193, 1-32, 847-849.
- 2168.** SMITH (G., S. VAN) and SMITH (O., W.). — The quantitative determination of urinary oestrin. *Am. J. Physiol.*, 1935, 112, 340-350.
- 2169.** SMITH (G., S. VAN) and SMITH (O., W.). — Further quantitative determinations of prolactin and oestrin in pregnancy, with especial reference to late toxemia and eclampsia. *Surg., Gyn.*, 1935, 61, 27-35.

- 2170.** SMITH (G., S. VAN) and SMITH (O., W.). — Evidence for the placental origin of the excessive prolactin of late pregnancy toxemia and eclampsia. *Surg., Gyn.*, 1935, 61, 175-183.
- 2171.** SMITH (P., E.). — Ablation and transplantation of the hypophysis in the rat. *Anat. Rec.*, 1926, 32, 221.
- 2172.** SMITH (P., E.). — The disabilities caused by hypophysectomy and their repair. *J. am. med. Ass.*, 1927, 88, 158-161.
- 2173.** SMITH (P., E.). — The comparative sensitivity of the reproductive tracts of hypophysectomized and ovariectomized rats to follicular hormone. *Am. J. Physiol.*, 1932, 99, 349-356.
- 2174.** SMITH (P., E.). — The effect on the reproductive system of ablation and implantation of the anterior hypophysis ; in ALLEN (E.), *Sex and internal secretions*. Londres, Baillière, Tindall and Cox, 1932 ; cf. p. 734-764.
- 2175.** SMITH (P., E.) and DORTZBACH (C.). — The first appearance in the anterior pituitary of the developing pig foetus of detectable amounts of the hormones stimulating ovarian maturity and general body growth. *Anat. Rec.*, 1929, 43, 277-297.
- 2176.** SMITH (P., E.) and ENGLE (E., T.). — Evidence of a correlation between the amount of gonadal stimulating hormone present in the pituitary of the guinea-pig and the stage of the reproductive cycle. *Anat. Rec.*, 1929, 42, 38.
- 2177.** SMITH (P., E.) and ENGLE (E., T.). — Prevention of experimental uterine bleeding in Macacus monkey with a corpus luteum extract (Progestin). *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 1225-1227.
- 2178.** SMITH (P., E.) and MC DOWELL (E., C.). — The differential effect of hereditary mouse dwarfism on the anterior pituitary hormone. *Anat. Rec.*, 1931, 50, 85-93.
- 2179.** SMITH (P., E.) and SMITH (I., P.). — The response of the hypophysectomized tadpole to the intraperitoneal injection of the various lobes and colloid of the bovine hypophysis. *Anat. Rec.*, 1923, 25, 150, n° 75 a.
- 2180.** SNELL (A.), FORD (F., A.) and ROWNTREE (L., G.). — Studies on basal metabolism. *J. am. med. Ass.*, 1920, 75, 515-523.
- 2181.** SNOECK (J.). — Action inhibitrice de la folliculine sur la montée laiteuse et la sécrétion lactée. *Bruxelles méd.*, 1935, 16, 156-164.
- 2182.** SNOO (R. DE). — Menformon miiltscheiding bij recidief van een chorione epithelium na totale extirpatie van uterus en ovaria. *Nederl. genees*, 1928, 22, 1766-1767.
- 2183.** SNOO (R. DE). — Chorionepithelium der Tube, Hormonbildung von Trophoblasten (Menformon). *Zent. Gyn.*, 1928, 52, 2703-2709.
- 2184.** SNYDER (F., F.). — Changes in the human oviduct during the menstrual cycle and pregnancy. *Bull. Hopkins*, 1925, 34, 121-125.
- 2185.** *Société des Nations*. — Standardisation biologique ; rapport de la Conférence sur la standardisation des hormones sexuelles, tenue à Londres les 30 juillet et 1^{er} août 1932. *Bulletin trimestriel de l'organisation d'hygiène*, Genève, 1935, n° spécial, 120-126.
- 2186.** SODA (G.). — Follikulin und Oxydation. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 215-219.
- 2187.** SOLLIER (P.) et CHARTIER (J.). — L'opothérapie ovarienne et hypophysaire dans certains troubles mentaux. *XVIII^e Congrès des aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française*, Dijon, août 1908. Paris, Masson, 1908, pp. 141-147.
- 2188.** SOLTZ (S., E.), BRICKNER (R., M.), RILEY (H., A.) and SALMON (L., A.). — The use of orally administered ergotamine tartrate, amniotin and phenobarbital in the treatment of migraine. *Bull. neur. Inst.*, 1935, 4, 439-441.
- 2189.** SPADAFINA (L.). — Ricerche sperimentali sull'azione del « liquor folli-

culi « e dell'estrato di corpo luteo sul cuore isolato di coniglio. *Riv. Pat.*, 1933, 10, 411-419.

2190. SPASOWICZ (Th.). — Diminution temporaire de la sensibilité à l'action de la folliculine chez les Rates châtrées. *C. R. Biol.*, 1933, 111, 105.

2191. SPENCER (J.), AMOUR (F., E. D') and GUSTAVSON (R., G.). — Effects of continued estrin injections on young rats. *Am. J. Anat.*, 1932, 50, 129-140.

2192. SPENCER (J.), AMOUR (F., E. D') and GUSTAVSON (R., C.). — Further studies on estrin; hypophyseal antagonism in the white rat. *Endocr.*, 1932, 16, 647-655.

2193. SPENCER (J.), GUSTAVSON (R., C.) and AMOUR (F., E. D'). — Effect of oestrin injections on the growth curve of young rats. *Pror. Soc. Biol.*, 1931, 28, 500-501.

2194. SPIEGLER (R.). — Kaliumblutspiegel im mensuellen Zyklus. *A. Gyn.*, 1928, 134, 322-327.

2195. SPIEGLER (R.). — Ueber intravenöse Follikulintherapie. *Dtsch. med. Woch.*, 1933, 49, 1726-1729.

2196. SPIELMAN (F.), GOLDBERGER (M., A.) and FRANK (R., T.). — Hormone diagnosis of the viability of pregnancy. *J. am. med. Ass.*, 1933, 101, 266-268.

2197. SPIRITO (F.). — Ricerche sulla funzione endocrina della milza (azione sulle organi sessuali). *Rev. arg. Endocr.*, 1926, 9, 1024-1042.

2198. SPIWACK (M.). — The histopathology of the uterus in relation to the so-called essential idiopathic uterine bleeding. *Surg., Gyn.*, 1932, 54, 733-742.

2199. STAEHLI (A.). — Ueber Eierstockimplantationen bei praesenilen Kühen. *Schw. A. Tier.*, 1925, 67, 451-458.

2200. STAEHLI (A.). — Behebung der Sterilität bei landwirtschaftlichen Nutztieren. *Schw. A. Tier.*, 1935, 77, 511-517.

2201. STAMMLER (S.) und DJATLOWA (E.). — Ueberführung des Harnfolliculins von trächtigen Stuten in eine mit Atherextrahierbare Form. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 422-423.

2202. STANCA (C.). — Zur lokalen homostimulanten Behandlung der Eierstockinsuffizienz (Intraovarielle Injektion mit Ovariensextrakt). *Zent. Gyn.*, 1934, 58, 2373-2377.

2203. STARR (P.) and PATTON (H.). — The effect of pregnancy urine extract and ovarian follicular hormone on hyperthyroidie. *Endocr.*, 1934, 18, 113-116.

2204. STEIDLE (H.). — Ueber die Verbreitung des weiblichen Sexualhormons. *A. exper. Path.*, 1930, 157, 89.

2205. STEIN (S., I.). — The effect of castration on the hypophysis cerebri of the male albino rat. *Anat. Rec.*, 1933, 56, 15-29.

2206. STEINACH (E.). — Feminisierung von Männchen und Maskulierung von Weiblichen. *Zent. Physiol.*, 1913, 27, 717-723.

2207. STEINACH (E.), DOHRN (M.), SCHOELLER (W.), HOHLWEG (W.) und FAURE (W.). — Ueber die biologischen Wirkungen des weiblichen Sexualhormons in wasserigen Form. *Pflüger's A.*, 1928, 219, 306-324.

2208. STEINACH (E.), HEINLEIN (H.) und WIESNER (B., P.). — Auslösung des Sexualzyklus, Entwicklung der Geschlechtsmerkmale, reaktivierende Wirkung auf den senilen weiblichen Organismus durch Ovar- und Placentalextrakt. *Pflüger's A.*, 1925, 210, 598-611.

2209. STEINACH (E.) und KUN (H.). — Antagonistische Wirkungen der Keimdrüsenhormone. *Biol. Gen.*, 1926, 2, 815-834.

2210. STEINACH (E.) und KUN (H.). — Luteingewebe und männliche Geschlechtscharaktere. *Pflüger's A.*, 1931, 227, 266-278.

- 2211.** STEINACH (E.), KUN (H.) und HOHLWEG (W.). — Reaktivierung des Senilen und des weiblichen Gesamtorganismus auf hormonalen Wege. *Pflüger's A.*, 1928, 219, 325-336.
- 2212.** STEINACH (E.), STAEHLI (A.) and GRUETER (F.). — Behebung der Sterilität bei Rindern und Kühen durch das weibliche Sexualhormon. *Wien. klin. Woch.*, 1934, 47, 129-131.
- 2213.** STEMSHORN (VON). — Zur Frage des mensuellen Zyklus der menschlichen Vaginalschleimhaut. *Zent. Gyn.*, 1928, 52, 2387-2392.
- 2214.** STERN (F.). — Ueber das östrogene Wirkung des Cantharidins. *A. exper. Path.*, 1932, 166, 395-404.
- 2215.** STETSON (R., P.), FORKNER (C., E.), CHEW (W., B.) and RICH (M., L.). — Negative effect of prolonged administration of ovarian substances in hemophilia. *J. am. med. Ass.*, 1934, 102, 1122-1126.
- 2216.** STIEVE (H.). — Ueber Schwangerschaftsveränderungen des Halsteiles der menschlichen Gebärmutter. *Verh. anat. Gesell.*, in *Anat. Anz.*, 1927, 36, 51-58.
- 2217.** STIEVE (H.). — Ueber angebliche zyklische Veränderungen des Scheidenepithels. *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 194-201.
- 2218.** STIEVE (H.). — Verhornungserscheinungen im Epithel der menschlichen Speiseröhren und Scheidenschleimhaut. *Z. mikr. Anat.*, 1931, 24, 213-236.
- 2219.** STOCKARD (C., R.). — Introduction : the general morphological and physiological importance of the oestrous problem. *Am. J. Anat.*, 1923-24, 32, 277-283.
- 2220.** STOCKARD (C., R.) and PAPANICOLAOU (G., N.). — The existence of a typical oestrous cycle in guinea pig with a study of its histological and physiological changes. *Am. J. Anat.*, 1917, 22, 225-285.
- 2221.** STOECKER (O.) und HABERER (H. VON). — Beitrag zur Morphologie des Nebennierenmarkes. *A. mikr. Anat.*, 1908, 72, 481-496.
- 2222.** STOLPER. — Ueber den Einfluss der weiblichen Keimdrüse auf den Zuckerstoffwechsel. *Gyn. Rdsch.*, 1913, in *Zent. Gyn.*, 1923, 37, 583.
- 2223.** STORK (F.). — Ueber Prophylaxie und Therapie der Frühgeborenen. *A. Kinderheilk.*, 1933, 99, 109-118.
- 2224.** STRASSMANN (E.). — Die Anregung der Menstruation bei Fehlen oder Unterfunktion der Ovarien. *Med. Welt.*, 1934, 8, 585-586.
- 2225.** STRATZ (C., H.). — Mittelschmerz und ovarielle Dysmenorrhöe. *Zent. Gyn.*, 1924, 48, 962-964.
- 2226.** STRUCK (M.). — Feststellungen und Betrachtungen über die Ausscheidung des Ovarialhormons bei Sauen während der Trächtigkeit. *Dtsch. tier. Woch.*, 1935, 43, 260-263.
- 2227.** STUDDIFORD (M., T. VAN). — Effect of hormone of the sex glands on acne. *A. Derm.*, 1935, 31, 333-342.
- 2228.** STURMDORF (A.). — Gynecoplastic technology. Philadelphia, F.-A. Davis Co, 1919.
- 2229.** SUÉTONE. — Caligula L. Edition Panckouke, vol. II, p. 79.
- 2230.** SUSMAN (W.). — The significance of the different types of cell of the anterior pituitary. *Endocr.*, 1935, 19, 592-599.
- 2231.** SUZUE (K.) and MUROHARA (N.). — The relation of the thyroid gland and the hypophysis to the oestrous cycle. *Trans. Jap. path. Soc.*, 1929, 18, 89-82, in *Ber. ges. Physiol.*, 1930, 57, 211.
- 2232.** SWEET (L., K.) and THORP (E., G.). — The effect of lower abdominal sympathectomy on the oestrous cycle. *Am. J. Physiol.*, 1929, 89, 50-53.
- 2233.** SWEZY (O.). — Correlation of the uterine and ovarian cycles. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 246-254.

- 2234.** SZARKA (A.). — Der Einfluss des Ovarialzyklus auf den Grundstoffwechsel der Ratte. *Pflüger's A.*, 1929, 222, 690-698.
- 2235.** SZARKA (A.). — Einfluss des Ovarialzyklus auf die spezifischdynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. *Pflüger's A.*, 1930, 225, 620-626.
- 2236.** SZARKA (S.). — Hormonale Verhältnisse während der Schwangerschaft bei Fehlen der Eierstöcke. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 2211-2213.
- 2237.** SZUSZ (F.). — Untersuchungen mit Bitterlingen zur Erkennung der Schwangerschaft. *Monat. Geburtsh.*, 1934, 96, 292-296.

T

- 2238.** TACHEZY (R.). — Die Verwendung des Harnes schwangerer Frauen in Form sogenannter Hormonalklysmet zur Behandlung einiger Menstruationsstörungen. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 972-977.
- 2239.** TAKAKUSA (S.). — Untersuchungen über die gegenseitige Beeinflussung des Uterus. *A. mikr. Anat.*, 1924, 102, 1-50.
- 2240.** TANDLER (J.) und GROSS (S.). — Ueber den Einfluss der Kastration auf den Organismus. *Wien klin. Woch.*, 1907, 20, 1596-1597.
- 2241.** TAPFER (S.) und HASLHOFER (L.). — Hormonale Weiterstellung der Beckens im Tierversuch. *A. Gyn.*, 1935, 159, 313-331.
- 2242.** TATUM (A., L.). — Morphological studies in experimental cretinism. *J. exper. med.*, 1913, 17, 636-652.
- 2243.** TAUSK (M.) und FREMERY (P. DE). — Ueber den Einfluss des Follikelhormons (Menformon) auf die Ossifikation bei kastrierten Hunden. *Act. neerl.*, 1935, 5, 19-22.
- 2244.** TEEL (H., M.) and CUSHING (H., A.). — Studies on the physiological properties of the growth-promoting extracts of the anterior hypophysis. *Endocr.*, 1930, 14, 157-163.
- 2245.** TE LINDE (R., W.) and BRAWNER (J., N.). — Experiments with amniotin in the treatment of gonoreal vaginitis in children. *Am. J. Obst.*, 1935, 30, 512-523.
- 2246.** TEMPELAAR (H., C., G.) en BREEMEN (J.). — Over den inloed van ovarion op climacterium arthritis. *Nederl. Genees.*, 1931, 75, 2340-2356.
- 2247.** TERRUHN (E.). — Zyklische Blutung operativkastrierter Frauen durch perorale Hormonzufuhr. *Zent. Gyn.*, 1934, 58, 2007-2012.
- 2248.** THADDEA (S.). — Ueber Beziehungen der Nebennierenrinde zu den Keimdrüsen. *Z. Geb.*, 1935, 110, 225-246.
- 2249.** THAYER (S., A.) and DOISY (E., A.). — The distribution of the ovarian hormone between liquor folliculi and the residual tissue. *Endoc.*, 1928, 12, 769-772.
- 2250.** THAYER (S., A.), JORDAN (C., N.) et DOISY (E., A.). — Improved procedure for the extraction of the ovarian hormone. II. Some corrections and additions. *J. biol. Chem.*, 1928, 79, 53-54.
- 2251.** THAYER (S., A.), LEVIN (L.) and DOISY (E., A.). — Characterization of theol. *J. biol. Chem.*, 1931, 91, 655-665.
- 2252.** THAYER (S., A.), LEVIN (L.) and DOISY (E., A.). — Theelin. Some physical and chemical properties. *J. biol. Chem.*, 1931, 91, 791-801.
- 2253.** THAYER (S., A.), VELER (C., D.) and DOISY (E., A.). — Some chemical and physical properties of the crystalline follicular ovarian hormone : theelin. *Proc. Soc. Biol.*, 1930, 27, 735-736.
- 2254.** THEISS (H.). — Bestehen Beziehungen der Kreatinverwertung zur Ovarialfunktion ? *A. Gyn.*, 1934, 158, 164-172.

- 2255.** THOMAS (E.). — Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit (Vor und nach der Geburt). Iéna, G. Fischer, 1926.
- 2256.** THOMSON (K. W.) and CUSHING (H. A.). — Experimental pituitary basophilism. *Proc. Roy. Soc.*, 1934 (B), 115, 88-100.
- 2257.** TIETZE (K.). — Die Follikelpersistenz mit glandulärer Hyperplasie des Endometriums in klinischer und anatomischer Beziehung. *A. Gyn.*, 1933, 155, 525-564.
- 2258.** TIETZE (K.). — Vergleichende Biologie und Pathologie der Sexualzyklus. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 2834-2843.
- 2259.** TIETZE (K.). — Die Follikelpersistenz mit glandulärer Hyperplasie des Endometriums in vergleichend pathologischer experimenteller und genetischer Beziehung. *Z. Geb.*, 1934, 108, 79-120.
- 2260.** TIETZE (K.). — Behandlung der Blutungen bei Endometritis mit Follikelhormon und dessen Anwendung zur differentialdiagnostischen Zwecken. *Zent. Gyn.*, 1935, 59, 1763-1770.
- 2261.** TIMPANARO (O.). — Dermatosi catameniali recidivanti e terapia follicolare. *Rass. Ost.*, 1933, 42, 243-269, in *Ber. ges. Gyn.*, 1934, 26, 88.
- 2262.** TINKLEPAUGH (O. L.) and CAMPENHOUT (E. VAN). — The vaginal cell content of the mature and immature chimpanzee. *Anat. Rec.*, 1931, 48, 309-322.
- 2263.** TÖRÖK (G.) und NEUFELD (L.). — Geschlechtshormone und Chlorausscheidung. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 1251-1252.
- 2264.** TORONCZYK (H.). — Gibt es eine Amenorrhöeform die von einer konstitutionellen minderwertigen Schilddrüse verursacht werden kann? *Monat. Geburtsh.*, 1929, 83, 167-177.
- 2265.** TOULOUSE (E.) et MARCHAND (G.). — De la thérapeutique ovarienne chez les épileptiques. *C. R. Biol.*, 1899, 51, 142.
- 2266.** TOULOUSE (E.), SCHIFF (P.) et SIMONNET (H.). — Troubles psycho-sexuels chez l'Homme et substance féminine de l'urine. *Ann. méd.-psych.*, 1935, 93, 440-446.
- 2267.** TOULOUSE (E.), SCHIFF (P.) et SIMONNET (H.). — Sexopathies masculines et folliculine urinaire. *Bull. Soc. Sex.*, 1935, 2, 407-409.
- 2268.** TRANCU-RAINER (M.). — Elimination des hormones sexuelles par les glandes salivaires. *C. R. Biol.*, 1931, 106, 1001.
- 2269.** TRANCU-RAINER (M.). — Processus de régression des glandes sébacées dans les petites lèvres. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 74.
- 2270.** TRANCU-RAINER (M.). — Existence d'un cycle mensuel dans les petites lèvres humaines. *C. R. Biol.*, 1933, 112, 75.
- 2271.** TRENDLENBURG (P.) und GREMMELS (H.). — Nachtrag zu der Arbeit von M. Kochmann über die Prüfung der Ovarialpräparate des Handels. *A. exper. Path.*, 1928, 137, 201-202.
- 2272.** TRIFOU (N.). — Hyperthyroïdisme et castration. Modifications pondérales des os et des différents organes. *C. R. Biol.*, 1929, 161, 615.
- 2273.** TRIVINO (F. G.). — Ueber Wachstumsteigerung des Uterus durch gravidenserum; experimentelle Beiträge zur Lehre von den Genitalhormonen. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 2022-2024.
- 2274.** TROISIER (J.), DUBOIS (J. L.) et AVENARD (R.). — Action antipolyurique des hautes doses de folliculine dans le diabète insipide de l'Homme. *Bull. méd. Hôp.*, 1932, 48, 1451-1455.
- 2275.** TRUFFI (G.). — L'azione del liquido follicolare e la secrezione interna dell'ovario. *Boll. Papie*, 1926, 6, 1207-1215.
- 2276.** TRUFFI (G.). — Liquide follicolare e ormone ovarica. *A. Sc. Biol.*, 1927, 10, 147-181, in *Ber. ges. Gyn.*, 1928, 14, 32.

2277. TSABURA (B.). — Beiträge zur Kenntnis der inneren Sekretion der Keimdrüsen. I. Keimdrüsen und Kohlenhydrat Stoffwechsel II. Keimdrüsen und Gaswechsel. *Bioch. Z.*, 1923, 143, 248-322.

2278. TSCHAIKOWSKY (W., K.). — Experimentelle Studien über den Einfluss von lipoiden Follikulin und Pituitrin auf den tierischen Organismus. *A. Gyn.*, 1932, 150, 583-601.

2279. TSCHAIKOWSKY (W., K.). — Beitrag zur physiologische Wirkung des Follikulins auf den schwangeren Uterus. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 395-397.

2280. TSCHOPP (E.). — Die physiologischen Wirkungen der künstlichen männlichen Sexualhormons (Androsteron). *Klin. Woch.*, 1935, 14, 1064-1069.

2281. TSUNODA (T.). — Veränderungen der endokrinen Organe bei der Emulsionreinspritzung, b.z.w. der Implantation des Hypophysenvorderlappens sowie bei der Pelanin- oder Ovahormon Einspritzung. *Trans. jap. path.*, 1934, 24, 405-414; *Ber. ges. Gyn.*, 1935, 29, 300.

2282. TSU ZONG-YUNG, MIN YIE. — Le rythme vaginal chez la Lapine et ses relations avec le cycle oestrien de l'ovaire. *Strasbourg méd.*, 1924, 82, 657-674.

2283. TUISK (R.). — Protacted oestrus induced by ovarian extracts. *J. Physiol.*, 1937, 63, 180-186.

2284. TUNIS (B.). — Hormontherapie des Dysmenorrhoe bei jungen Frauen. *Wien. med. Woch.*, 1934, 84, 1109-1110.

2285. TUREEN (L., L.). — Note on ineffective use of theelin in a case of hemophilia. *Am. J. med. Sc.*, 1934, 188, 216-219.

2286. TURNER (C., W.) and ALLEN (E.). — The normal and experimental development of the mammary gland of the monkey (*Macacus Rhesus*). *Anat. Rec.*, 1933, 55, 80.

2287. TURNER (C., W.) and FRANK (A., H.). — The effect of the estrus producing hormone on the growth of the mammary gland. *Missouri agric. exper. Stat., Res. Bull.*, 1930, 145, 5, in *Endocr.*, 1932, 16, 92.

2288. TURNER (C., W.) and FRANK (A., H.). — The relation between the estrous producing hormone and a corpus luteum extract on the growth of the mammary glands. *Science*, 1931, 73, 295. Id., *Missouri agric. exper. Stat., Res. Bull.*, 174.

2289. TURNER (C., W.), FRANK (A., H.), GARDNER (W., U.), SCHULTZ (A., B.) and GOMEZ (E., T.). — The effect of theelin and theelol on the growth of the mammary gland. *Anat. Rec.*, 1932, 53, 227-232.

2290. TURNER (C., W.), FRANK (A., H.), LOMAS (C., H.) and NIBLER (C., W.). — A study of the estrus producing hormone in the urine of cattle during pregnancy. *Missouri agric. exper. Stat., Res. Bull.*, 150.

2291. TURNER (C., W.) and GOMEZ (E., T.). — The experimental development of the mammary glands. I. The male and female albino mouse. *Missouri agric. exper. Stat., Res. Bull.*, 1930, 150.

2292. TURNER (C., W.) and GOMEZ (E., T.). — The normal and experimental development of the mammary gland. The male and female domestic cat. *Missouri agric. exper. Stat., Res. Bull.*, 207.

2293. TURNER (C., W.) and SCHULTZ (A., B.). — A study of the causes of the normal development of the mammary glands in the albino rat. *Missouri agric. exper. Stat., Res. Bull.*, 236.

2294. TURPAULT (M.). — Traitement médical des hémorragies génitales en dehors de la grossesse et des tumeurs. 4^e Congrès français de Gy écologie, 1935, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1935, 30, 473-528.

2295. TUSQUES (J., M.). — Les caractères ambosexuels et l'ambosexualité des hormones sexuelles. Leur importance dans l'interprétation des phénomènes sexuels. *T. Méd.*, Paris, 1935

U

- 2296.** UHLMANN (FR.). — Gibt eine hormonale Beeinflussung des Geschlechtes. *Med. Klin.*, 1928, 24, 1058-1060.
- 2297.** ULRICH (P.). — De l'insuline dans le traitement des ménorragies utérines d'origine ovarienne. *Rev. Gyn. Obst.*, 1935, 5, 119-128.
- 2298.** ULRICH (P.). — Les hémorragies génitales de cause locale. 4^e Congrès français de Gynécologie, 1935, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1935, 30, 355-412.
- 2299.** URASOV (I.). — Die feinere Struktur der Zellen im Vorderlappen der Hypophysis der weissen Maus im Zusammenhange mit der Sekretion und der Schwangerschaft. *Russkij Archiv Anatomii, Gistologii i Embryologii*, 1927, 6, 149-169, in *Ber. ges. Gyn.*, 1928, 14, 691.

V

- 2300.** VACEK (T.). — Influence de l'hormone sexuelle femelle sur la croissance, le développement des Poulets et de leur appareil génital et la capacité de ponte chez la Poule. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 154.
- 2301.** VACEK (T.). — Contribution à l'antagonisme des hormones sexuelles. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 157.
- 2302.** VALLEJO (ARIAS, E.). — La hipofunción ovarica en la etiología de la diabetes. *A. Med., Cirurg.*, 1934, 37, 475-482.
- 2303.** VARA-LOPEZ (R.) and THORBECK (K.). — Beeinflussung der Cholesterinämie durch die Funktion des Ovariums. *Z. exp. Med.*, 1932, 80, 562-568.
- 2304.** VELER (C., D.) and DOISY (E., A.). — Extraction of ovarian hormone from the urine. *Proc. Soc. Biol.*, 1928, 25, 806-807.
- 2305.** VELER (C., D.), THAYER (S., A.) and DOISY (E., A.). — The preparation of the crystalline follicular ovarian hormon, theelin. *J. biol. Chem.*, 1930, 87, 357-372.
- 2306.** VERDOLIN (J.). — Contribution à l'étude et au dosage des hormones œstrogènes. *T. Méd.*, Marseille, 1935.
- 2307.** VERZAR (F.) und ARVAY (A. von). — Die Stoffwechselsteigerung durch Ovarial hormon. *Bioch. Z.*, 1931, 240, 28-36.
- 2308.** VIARDEL (COSME). — Observations sur la pratique des accouchements naturels, contre nature et monstrueux. Paris, chez l'auteur, 1674; cf. pp. 207-208.
- 2309.** VIEILLARD (C.). — L'urologie et les médecins urologues dans la médecine ancienne. Paris, F.-R. de Rudeval, 1903.
- 2310.** VIGNES (H.). — Les troubles de la ménopause. Comment les interpréter, comment les soulager. *Presse méd.*, 1933, 41, 922-924.
- 2311.** VIGNES (H.) et SIMONNET (H.). — L'appareil génital femelle; in *Traité de Phytologie*, publié sous la direction de G.-H. ROGER et L. BINET, t. XI, 2^e édition, Paris, Masson, 1934.
- 2312.** VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), CONTADIÈS (X., J.) et IANCU (I.). — Action de certains extraits glandulaires ou liquides biologiques sur la motilité de l'uretère isolé. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 1081.
- 2313.** VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), CONTADIÈS (X., J.) et IANCU (I.). — Action de l'urine de Femme enceinte sur la motilité de l'uretère isolé. *C. R. Biol.*, 1934, 117, 1165.
- 2314.** VILLEMIN (F.). — Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne. *T. Méd.*, Lyon, 1907.
- 2315.** VINALS (E.). — Influence de la folliculine sur le plumage du Pigeon. *C. R. Biol.*, 1932, 109, 1332.

- 2316.** VINAY (CH.). — La ménopause; in *Encyclopédie scientifique des Aide-mémoire*. Paris, Masson et Gauthier-Villars, 1912.
- 2317.** VINOS (A., R.). — Weitere Untersuchungen zur Frage des Zyklus der menschlichen Vaginalschleimhaut. *A. Gyn.*, 1932, 148, 351-359.
- 2318.** VINTEMBERGER (P.). — Action des injections de liquide folliculaire sur la glande mammaire. *A. Biol.*, 1926, 35, 125-154.
- 2319.** VIOLET (H.). — Hémorragies utérines après une phase d'aménorrhée, follicule ovarien persistant, ovariectomie, guérison. *Lyon méd.*, 1930, 146, 129-135.
- 2320.** VIRGILE. — Georgiques, III, cf. v. 280 à 285; in (*Euvres de Virgile*, Coll. Panckoute, p. 179, Paris, Garnier, 1866.
- 2321.** VIRTANEN (A., L.) HAUSEN (S. VON) und SAASTAMOISEN (E.). — Die Einwirkung des Follikelhormon auf das Blühen der Pflanzen. *Bioch. Z.*, 1934, 272, 32-35.
- 2322.** VOGT (E.). — Ueber biologisches Beziehungen zwischen Insulin und Follikulin. *A. Gyn.*, 1927, 132, 189-191.
- 2323.** VOGT (E.). — Ueber Beziehungen zwischen Insulin und Ovarium und ihre therapeutische Verwertung bei der Behandlung von Uterusblütungen. *Zent. Gyn.*, 1927, 51, 719-735.
- 2324.** VOGT (E.). — Ovarial Zyklus und Insulinwirkung. *Zent. Gyn.*, 1927, 51, 3034-3042.
- 2325.** VOGT (M.). — Vergleichende Untersuchungen und Betrachtungen über die Sexualhormone bei unseren Haustieren. *A. prakt. Tierh.*, 1935, 69, 16-23.
- 2326.** VORON (J.), BROCHIER (A.) et CONTAMIN (R.). — De la provocation du travail par l'association folliculine-hypophyse dans les grossesses arrêtées. *Bull. Obst. Gyn.*, 1935, 24, 68-69.
- 2327.** VOSS (H., E.). — Ueber weibliche 1933, 105. *Proceed. Am. Physiol. Soc.*, 24. Beiträge zur Physiologie der vaginalen Brunstvorgänge des Meerschweinchens. *Pflüger's A.*, 1927, 216, 156-180.
- 2328.** VOSS (H., E.) und LOEWE (S.). — Die Wirksamkeit intravenösezugeführten Ovarialhormons. *A. exper. Path.*, 1931, 161, 108-114.
- 2329.** VOTQUENNE (M.). — Contribution à l'étude de l'antagonisme humoral ovarien chez le Rat. Seuils différentiels d'action antilutéinique de la folliculine. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 117, 1121.

W

- 2330.** WADE (N., J.) and DOISY (E., A.). — Effects of crystalline theelol and theelin and extracts of liquor folliculi on male rats. *Proc. Soc. Biol.*, 1931, 28, 714-716.
- 2331.** WADE (N., J.) and DOISY (E., A.). — Cornification of vaginal epithelium of ovariectomized rat produced by smearing. *Proc. Soc. Biol.*, 1934-35, 32, 707-709.
- 2332.** WADE (N., J.) and DOISY (E., A.). — The prolonged administration of theelin and theelol to male and female rats and its bearing on reproduction. *Endocr.*, 1935, 19, 77-87.
- 2333.** WADEHN (F.). — Eine neue Methode zur Trennung des männlichen Sexualhormons von weiblichen Sexualhormon (Follikelhormon). *Endokr.*, 1923, 12, 241-243.
- 2334.** WAGENEN (G. VAN). — Uterine bleeding of monkeys in relation to neural and vascular processes; spinal transection and menstruation. *Am. J. Physiol.*, 1933, 105, 473-486.
- 2335.** WAGENEN (G. VAN). — Effects of theelin on the male genital tract. *Science*, 1935, 81, 366.
- 2336.** WAGENEN (G. VAN) and ABERLE (S., B., D.). — Menstruation in Pithecus (Macacus) Rhesus following bilateral and unilateral ovariectomy performed early in the cycle. *Am. J. Physiol.*, 1931, 99, 271-278.

- 2337.** WAGENEN (G. VAN) and ZUCKERMAN (S.). — Uterine bleeding of monkeys in relation to neural and vascular processes. *Am. J. Physiol.*, 1933, 106, 416-422.
- 2338.** WAGNER (G., A.). — Physiologie und Pathologie der innersekretorischen Funktionen der weiblichen Keimdrüsen. *Med. Klin.*, 1935, 1029-1032.
- 2339.** WAKEHAM (G.). — Basal metabolism and the menstrual cycle. *J. biol. Chem.*, 1923, 56, 555-567.
- 2340.** WALDSTEIN (E.). — Frühkastration in der Schwangerschaft. Zur Genese des Ovarialhormones. *Zent. Gyn.*, 1929, 53, 1305-1313.
- 2341.** WALKER (S., B.) and JANNEY (J., C.). — Estrogenic substances. II. An analysis of plant sources. *Endocr.*, 1930, 14, 389-392.
- 2342.** WALLART (J.). — Untersuchungen über die interstitielle Eierstockdrüse beim Menschen. *A. Gyn.*, 1907, 81, 271-334.
- 2343.** WALTER (A.). — Gibt es zyklische Veränderungen in der weiblichen Vaginalschleimhaut? *Zent. Gyn.*, 1929, 53, 459-462.
- 2344.** WALTER (A.). — Ueber Beziehungen zwischen Thymus und Keimdrüsen. I. Zyklusbeobachtungen. *A. Gyn.*, 1930, 141, 47-60.
- 2345.** WANG (G., H.). — The relation between « spontaneous » activity and oestrous cycle in the white rat. *Comp. psychol. Mon.*, 1923, 2, 1-27.
- 2346.** WANG (G., H.) and GUTTMACHER (A., F.). — The effect of ovarian traumatization on the spontaneous activity and genital tract of the albino rat correlated with a histological study of the ovaries. *Am. J. Physiol.*, 1927, 82, 335-349.
- 2347.** WANG (G., H.), RICHTER (C., P.) and GUTTMACHER (A., F.). — Activity studies on male castrated rats with ovarian transplants and correlation of the activity with the histology of the grafts. *Am. J. Physiol.*, 1925, 73, 581-599.
- 2348.** WARNER (L., H.). — A study of sex behaviour in white rat by means of the obstruction method. *Comp. psychol. Mon.*, 1927, 4, 1-68.
- 2349.** WARREN (F., L.). — Alleged oestrogenic activity of the male sex hormone. *Nature*, 1935, 135, 234.
- 2350.** WARSCHAWSKY (TH.). — Ueber die rektale Anwendung von Schwangerenurin bei manchen Regelanomalien. *Zent. Gyn.*, 1933, 57, 2729-2733.
- 2351.** WASICKY (R.), BRANDNER (D.) and HAUKE (C.). — Beiträge zur Erforschung der Hormonwirkungen. *Biol. gen.*, 1933, 9, 331-350.
- 2352.** WATRIN (J.). — Recherches nouvelles sur les injections de liquide folliculaire. *C. R. XIII^e Congr. franç. de Médecine*, Nancy, 1925, pp. 439-440, Masson; *C. R. Biol.*, 1925, 93, 772.
- 2353.** WATRIN (J.). — Nouvelles recherches sur l'injection de liquide folliculaire. *Rev. fr. Endocr.*, 1926, 4, 141.
- 2354.** WATRIN (J.). — A propos des conditions de l'apparition de l'œstrus chez le Cobaye. *C. R. Biol.*, 1932, 110, 621.
- 2355.** WATRIN (J.). — La mélanogénèse du mamelon chez le Cobaye. *C. R. Biol.*, 1934, 115, 1455.
- 2356.** WATRIN (J.) et BRABANT (H.). — Les répercussions de l'hystérectomie sur l'histophysiologie ovarienne. *A. Biol.*, 1932, 43, 153-215.
- 2357.** WATRIN (J.) et FLORENTIN (P.). — Thyroïde et tractus génital. *C. R. Biol.*, 1931, 107, 51.
- 2358.** WEBSTER (B.). — Ovarian follicle hormone therapy in ovarian insufficiency and the menopause. *Am. J. med. Sc.*, 1932, 184, 822-830.
- 2359.** WEERING (J. VON). — L'influence du menformon sur l'épithélium du col utérin. *Act. neerl.*, 1934, 4, 28-29.
- 2360.** WEIßFRIß (E.) und GIERHAKKE (E.). — Die Einwirkung heterologer Sexual-

hormone auf die Ausbildung der Keimdrüsen im Embryo. *A. Gyn.*, 1930, 142, 602-617.

2361. WEHEFRITZ (E.) und GIERHAKKE (E.). — Ueber die Spezifität des weiblichen Sexualhormons. *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 16-21.

2362. WEICHERT (C., K.). — Effect of experimental hyperthyroidism on reproductive processus of female albino rats. *Physiol., Zool.*, 1930, 3, 461-466.

2363. WEILL (M., P.). — Le rhumatisme de la ménopause. *Bruzelles méd.*, 1928, 28, 1630-1640 et 1697-1707.

2364. WEINSTOCK (G., L.), REYNOLDS (S., R., M.) and FRIEDMAN (M., H.). — Studies on the uterus. VII. Anaphylactic response of the non gravid uterus of the unanesthetized rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1931, 98, 237-243.

2365. WEINZURL (E.). — Die praktische Bedeutung der Hormonbehandlung in der Gynäkologie. *Med. klin.*, 1934, 30, 1486-1490.

2366. WEISS (P.). — Ueber Eierstockhormonbehandlung. *Med. klin.*, 1928, 1566-1567.

2367. WEISS (P.). — Hormontherapie bei Blutungsanomalien. *Zent. Gyn.*, 1932, 56, 2612-2615.

2368. WERNER (A., A.). — Effect of theelin injections upon castrated woman. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 1142-1144.

2369. WERNER (A., A.). — Experiment to produce lactation in castrate women. *Endocr.*, 1935, 19, 144-150.

2370. WERNER (A., A.). — Syndrome accompanying deficiency or absence of the ovarian follicular hormone. Study of 197 cases. *Endocr.*, 1935, 19, 695-700.

2371. WERNER (A., A.) and COLLIER (W., D.). — The effect of theelin injections on the castrated woman. *J. am. med. Ass.*, 1933, 100, 633-640.

2372. WERNER (A., A.) and COLLIER (W., D.). — Production of endometrial growth in castrated women. The minimum dosage of theelin that is required. *J. am. med. Ass.*, 1933, 101, 1466-1472.

2373. WERNER (A., A.), JOHNS (G., A.), HOCTOR (E., F.), AULT (C., C.), KOEHLER (L., H.) and WEIS (M., W.). — Involutional melancholia. *J. am. med. Ass.*, 1934, 103, 13-16.

2374. WESTMAN (A.). — Untersuchungen über die Ovarialfunktion nach Uterus-Extirpation. *Zent. Gyn.*, 1929, 53, 2578-2582.

2375. WESTMAN (A.). — Studien über den Sexualcyklus bei Makakus Rhesus-Affen nebst einigen Bemerkungen über den menstruellen Blutungsmechanismus. *Act. Obst.*, 1932, 12, 282-328.

2376. WESTMAN (A.). — Die hormonale Therapie des Menstruationstörungen und ihre theoretischen Grundlagen. *Act. Obst.*, 1935, 15, 235-294.

2377. WESTMAN (A.). — Untersuchungen über die endokrine Funktion der verschiedenen Eierstockzellen. *Nord. med. Tidsk.*, 1935, 521-526.

2378. WHITE (C., E.). — Treatment of hemophilia with theelin. *J. Oklahoma*, 1932, 25, 304, in BREM et LEOPOLD, 257.

2379. WHITEHEAD (R., W.). — The therapeutic effects of oestrogenic hormones preparations in certain cases of idiopathic epilepsy and in migraine. *Am. J. Psych.*, 1935, 91, 1275-1288.

2380. WHITEHEAD (R., W.) and HUDDLESTON (D., L.). — Diffusibility of « female sex hormone » into the spinal fluid and its relationship to the oxytocic activity of spinal fluid. *J. Pharm. exper. Ther.*, 1931, 42, 197-211.

2381. WHITEHOUSE (H., R.). — Mastopathia and chronic mastitis. *Surg. Gyn.*, 1934, 58, 278-286.

2382. WIBAUT (F.). — Studien über retinitis pigmentosa. *Klin. Aug.*, 1931, 87,

298-307. Id., Ueber retinis pigmentosa und besonders ihre Behandlung mit Menformon. *Geneesk. Bl.*, 1935, 33, 139-168, in *Ber. ges. Gyn.*, 1936, 31, 36.

2383. WIDDOWS (S., T.). — The menstrual cycle and calcium content of the blood. *Lancet*, 1922, 2, 1037.

2384. WIDDOWS (S., T.). — Calcium content of the blood during pregnancy. *Bioch. J.*, 1923, 17, 34-40.

2385. WIELAND (H.) und DANE (E.). — Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren. Ueber den Aufbau des Gensanitärgerüsts und über die Natur von Ring D. *Z. physiol. Chem.*, 1933, 216, 91-104.

2386. WIELAND (H.), SCHLICHTING (O.) und JACOBI (B.). — Untersuchungen über die Gallensäure. XXVI. Mitt., Ueber die Natur der Seitenkette und des vierten Rings. *Z. physiol. Chem.*, 1926, 261, 80-115.

2387. WIELAND (H.), STRAUB (W.) und DORFMÜLLER (T.). — Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. *Z. physiol. Chem.*, 1929, 186, 97-103.

2388. WIESNER (B., P.). — Die Phasen der Sexualzyklus. *Biol. gen.*, 1926, 2, 137-147.

2389. WIESNER (B., P.) and MIRSKAIA (L.). — On the endocrine basis of mating in the mouse. *J. Physiol.*, 1930, 20, 273-279.

2390. WILDEBUSH (F., F.) and MC CLENDON (J., F.). — Method for assay of ovarian hormone in blood and urine and relation of assay to menstrual cycle. *Proc. Soc. Biol.*, 1928-29, 26, 785-786.

2391. WILES (H., O.). — Adsorption of the ovarian hormone from urine. *Proc. Soc. Biol.*, 1929, 27, 125-126.

2392. WILTSHIRE (M., O., P.). — Some observations on basal metabolism in menstruation. *Lancet*, 1921, 2, 388-389.

2393. WINDAUS (A.). — Einige Bemerkungen über die Konstitution des Cholesterins und des Ergosterins. *Nachr. Göttingen*, 1933, 92, 102.

2394. WINTEMBERGER (P.). — Action des injections de liquide folliculaire sur la glande mammaire. *A. Biol.*, 1929, 35, 125-154.

2395. WINTER (E., W.). — Hormonanaysen im Urin und im Brunstdrüsensekret. Beitrag zur Biologie und Pathologie der Brunstdrüsen in und ausserhalb der Schwangerschaft. *A. Gyn.*, 1932, 151, 201-219.

2396. WINTER (E., W.). — Milz und weiblicher Genitalapparat. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 1824-1826.

2397. WINTER (E., W.). — Nebennierenrinde und weiblicher Genitalapparat. *Z. Geb.*, 1934, 109, 273-285.

2398. WINTERTEINER (R., O.) and ALLEN (W., M.). — Crystalline progesterone. *J. biol. Chem.*, 1934, 107, 321-336.

2399. WINTERSTEINER (O.), SCHWENK (E.) and WHITMAN (B.). — Estrogenic dihydroxy compounds in the urine of pregnant mares. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 1087-1088.

2400. WISLAŃSKI (K.). — Sur la manière d'agir des hormones. *Ginek.*, 1928, 7, 432-433.

2401. WISLOCKI (G. B.) and GUTTMACHER (A., F.). — Spontaneous peristaltis of the excised whole uterus and fallopian tubes of the sow with reference to the ovulation cycle. *Bull. Hopkin's*, 1924, 35, 246-251.

2402. WISLOCKI (G., B.) and SNYDER (F., F.). — On the experimental production of superfetation. *Bull. Hopkin's*, 1931, 49, 103-105.

2403. WITHERSPOON (J., T.). — Attempted induction of labor by injections of theelin. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 1063-1065.

2404. WITHERSPOON (J., T.). — A possible cause of uterine fibroids. *Endocr.*, 1933, 17, 703-708.

- 2405.** WITHERSPOON (J., T.). — Cause of onset of labour; an hormonal investigation. *Proc. Soc. Biol.*, 1933, 30, 1367-1368.
- 2406.** WITHERSPOON (J., T.). — The interrelationship between ovarian follicle cysts, hyperplasia of the endometrium and fibromyomata. *Surg., Gyn.*, 1933, 56, 1026-1035.
- 2407.** WITHERSPOON (J., T.). — Hormonal origin of endometrioma. *A. Path.*, 1935, 20, 22-27.
- 2408.** WITHERSPOON (J., T.). — The treatment of gonorrheal vulvo-vaginitis of childhood with the ovarian follicular hormone. *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 906-907.
- 2409.** WITHERSPOON (J., T.). — Endocrinal origin of primary dysmenorrhoea and its hormonal treatment. *Endocr.*, 1935, 19, 403-406.
- 2410.** WITHERSPOON (J., T.). — The estrogenic principle, the common etiological factor of endometrial hyperplasia, uterine fibroids and endometriomas. *Surg., Gyn.*, 1935, 61, 743-750.
- 2411.** WITSCHI (E.) and LEVINE (W., T.). — Oestrus in hypophysectomised rats parabiotically connected with castrates. *Proc. Soc. Biol.*, 1934-35, 32, 101-107.
- 2412.** WITTENBECK (F.). — Ovulationstermin und Konzeptionsfähigkeit bei der Frau. *A. Gyn.*, 1930, 142, 446-476.
- 2413.** WITZIGMANN (J.). — Ueber die freien zelligen Bestandteile des Brunstsekretes der Hündin. *A. prakt. Tierh.*, 1934, 68, 271-276.
- 2414.** WITZSCH (K.). — Die Schwangerschaftsdiagnose beim Rind durch Hormonnachweis im Harn. *T. Vét.*, Leipzig, 1933, in *Jahrb. vet.*, 1934, 54, 80.
- 2415.** WOLBACH (B.) and HOWE (J.). — Tissue changes following deprivation of fat soluble A vitamin. *J. exper. Med.*, 1925, 42, 753-777.
- 2416.** WOLFE (J., M.). — Observations on a cyclic variation in the capacity of the anterior hypophysis to induce ovulation in the rabbit. *Am. J. Anat.*, 1931, 48, 391-419.
- 2417.** WOLFE (J., M.). — Reaction of ovaries of mature female rats to injections of oestrin. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 757-759.
- 2418.** WOLFE (J., M.). — Morphologic and quantitative reaction of anterior pituitaries of castrated female rats to oestrin injections. *Proc. Soc. Biol.*, 1934, 32, 1189-1191.
- 2419.** WOLFE (J., M.). — Reaction of ovaries of mature female rats to injection of oestrin. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 757-759.
- 2420.** WOLFE (J., M.), BURCH (J., C.) and CAMPBELL (M.). — The oestrous cycle of albino rats subjected to extreme partial castration. *Anat. Rec.*, 1932, 52, 80, n° 189.
- 2421.** WOLFE (J., M.), CAMPBELL (M.) and BURCH (J., C.). — Production of experimental endometrial hyperplasia. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, 1263-1265.
- 2422.** WOLFE (J., M.) and CLEVELAND (R.). — Cyclic histological variations in the anterior hypophysis of the albino rat. *Anat. Rec.*, 1933, 55, 233-249.
- 2423.** WOLFE (J., M.), CLEVELAND (R.) and CAMPBELL (M.). — Cyclic histological variations in the anterior hypophysis of the dog. *Z. Zell.*, 1933, 17, 420-452.
- 2424.** WOLFE (J., M.) and PHELPS (D.). — Reactions of anterior pituitaries of male rats to administration of anterior pituitary like substance and to oestrin. *Proc. Soc. Biol.*, 1935, 32, 1305.
- 2425.** WOLFE (J., M.), PHELPS (D.) and CLEVELAND (R.). — Changes in the anterior hypophysis of rats subjected to extreme partial castration. *Anat. Rec.*, 1933, 55, 85, n° 189.
- 2426.** WOLFF (E.). — Sur l'évolution des intersexués mâles, obtenus par injection de folliculine aux embryons de Poulet. Les transformations histologiques des glandes génitales après l'éclosion. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 903.

- 2427.** WOLFF (E.) et GINGLINGER (A.). — Sur la transformation des Poulets mâles en intersexués par l'injection d'hormone femelle (folliculine) aux embryons. *A. Anat. Hist.*, 1935, 20, 219-278.
- 2428.** WOLFF (E.) et GINGLINGER (A.). — Sur la production expérimentale d'intersexués par l'injection de folliculine à l'embryon de Poulet. *C. R. Acad. Sc.*, 1935, 200, 2118.
- 2429.** WOLFF (E.) et GINGLINGER (A.). — Caractères des intersexués obtenus expérimentalement chez l'embryon de Poulet. *C. R. Acad. Sc.*, 1935, 200, 2221.
- 2430.** WOLFF (E.) et GINGLINGER (A.). — Sur les doses de folliculine nécessaires pour réaliser des intersexués et sur le stade limite de l'intervention. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 114.
- 2431.** WOLFF (E.) et GINGLINGER (A.). — Sur la structure des glandes génitales de différents types d'intersexués obtenus par injection de folliculine aux embryons de Poulets mâles. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 116.
- 2432.** WOLFF (E.) et GINGLINGER (A.). — Sur l'évolution des intersexués mâles, obtenus par injection de folliculine aux embryons de Poulet. Les transformations morphologiques des organes génitaux après l'éclosion. *C. R. Biol.*, 1935, 120, 901.
- 2433.** WOLFF (O., M.). — The effect of mammalian follicular extract on the oviduct of the frog (*Rana pipens*, Schiebes). *Anat. Rec.*, 1928, 29, 41.
- 2434.** WOMACK (E., B.) und KOCH (F., C.). — The testicular hormone content of human urine. *Endocr.*, 1932, 16, 273-277.
- 2435.** WORMS (G.) et KLOTZ (P.). — Le thymus. Paris, Masson, 1935; cf. p. 91-93.
- 2436.** WUNDER. — Experimentelle Untersuchungen am Bitterling (*Rhodeus amarus*) während der Larchzeit. 35. Jahresversamm. dtsch. zool. Gesell., 1933, in *Ber. wiss. Biol.*, 1934, 27, 454.
- 2437.** WYMAN (L., C.). — The effect of suprarenal insufficiency on the oestrous cycle in the albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1928, 85, 414-415.
- 2438.** WYMAN (L., C.). — Studies on suprarenal insufficiency. I. The effect of suprarenal insufficiency on reproduction and the oestrous cycle in the albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1928, 86, 528-537.

Y

- 2439.** YAJIDA (R., J.), KAWAMURA (M.), KAMIKAWA (Y.), KOJIMA (S.) and NAKAMURA (M.). — Ovarial hormone in blood of pregnant women; ovarian hormone in urine of pregnant women; ovarian hormone in milk of pregnant animals. *Trans. jap. path.*, 1929, 19, 93-101, in *Ber. ges. Physiol.*, 1930, 57, 316.

Z

- 2440.** ZACHERL (H.). — In BIEDL, Innere Sekretion. Berlin et Vienne, Urban et Schwarzenberg, 1913, 2^e édit., cf. vol. II, p. 108.
- 2441.** ZAHARESCU-KARAMAN (N.) et NASTASE (A.). — La crise génitale des nouveau-nés. *C. R. Biol.*, 1931, 107, 394.
- 2442.** ZAHARESCU-KARAMAN (N.) et NASTASE (A.). — La crise génitale des nouveau-nés provoquée par l'hormone sexuelle ovarienne. *C. R. Biol.*, 1931, 107, 396.
- 2443.** ZAWADOVSKI (B., M.). — Weiterer Beitrag zur Frage der Wechselbeziehungen der Keim und Schilddrüsen bei Hühnern. *A. Entw.*, 1928, 113, 432-446.
- 2444.** ZAWADOWSKI (B., M.), LIPTSCHINA (L., P.) und RADSIWON (E., N.). — Ueber den Einfluss der Hyperthyreoidisierung auf dies legenden Hühner. *A. Entw.*, 1928, 113, 419-431.

2445. ZEPHIROFF (P.) et DOBROVOÏSKAÏA-ZAVADSKAÏA (N.). — Sur une substance liposoluble oestrogène isolée des tumeurs mammaires spontanées de Souris. *C. R. Acad. Sc.*, 1934, 199, 589.

2446. ZIEGLER (K.). — Doppelseitige Ovarialveränderung bei einseitiger Organschädigung und ovarielle hormonale Einfluss auf die blutbildenden Organe. *Z. klin. Med.*, 1931, 118, 124-141.

2447. ZIETSCHMANN (O.). — Ueber Funktionen des weiblichen Genitale bei Säugetier und mensch. Vergleichendes über die cyclischen Prozesse der Brunst und menstruation. *A. Gyn.*, 1922, 115, 201-252.

2448. ZIMMER (A.). — Experimentelle und klinische Untersuchungen zur interferometrischen Methode der abderhaldenschen Reaktion unter besonderer Berücksichtigung der endokrinen Gelenkerkrankungen. *Med. Welt.*, 1927, 74, 1577-1581.

2449. ZIMMER (A.). — Chronische Gelenkerkrankungen. Beiträge zur ätiologischen Diagnostik und Therapie. *Münch. med. Woch.*, 1927, 1. 1310-1313 et 1364-1367.

2450. ZIMMERMANN (R.). — Hat der Uterus innersekretorische Bedeutung? *A. Gyn.*, 1928, 134, 328-349.

2451. ZIMMERMANN (W.). — Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmungen. *Z. physiol. Chem.*, 1935, 233, 257-264.

2452. ZONDEK (B.). — Vasomotorische Störungen im Klimaterium. *Z. Geb.*, 1920, 82, 559-576.

2453. ZONDEK (B.). — Das Ovarialhormon und seine klinische Anwendung. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 1218-1220.

2454. ZONDEK (B.). — Ueber die Funktion des Ovariums. *Z. Geb.*, 1926-1927, 90, 372-380.

2455. ZONDEK (B.). — Darstellung des weiblichen Sexualhormons aus dem Harn, insbesondere dem Harn von Schwangeren. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 485-486.

2456. ZONDEK (B.). — Folliculin. *Klin. Woch.*, 1929, 8, 2229-2232.

2457. ZONDEK (B.). — Hypophysenvorderlappen. *A. Gyn.*, 1930, 144, 133-164.

2458. ZONDEK (B.). — Ueber die Hormone des Hypophysenvorderlappens, II. Follikelreifungshormon (Prolan A), in Klimaterium. *Klin. Woch.*, 1930, 9, 393-396.

2459. ZONDEK (B.). — Hormonale Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn bei Mensch und Tier. *Klin. Woch.*, 1930, 9, 2283-2289.

2460. ZONDEK (B.). — Polyhormonale Krankheitsbilder. Funktionelle Betrachtung gynäkologischer Erkrankungen. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 1-7.

2461. ZONDEK (B.). — Qualitative und quantitative Gewebsuntersuchung auf Hypophysenvorderlappenhormon nach Gewebsentgiftung. Bedeutung für die Diagnose des Chorisepithelioms. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 2306-2308.

2462. ZONDEK (B.). — Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin et Vienne, J. Springer, 1^{re} éd., 1931; 2^e éd., 1935.

2463. ZONDEK (B.). — Hypophysenvorderlappen. H. VH., und Placenta. Vergleichende quantitative Untersuchungen bei Mensch und Tier. *Zent. Gyn.*, 1931, 55, 1-15.

2464. ZONDEK (B.). — Ueberführung des Harnfolliculins in eine mit Aetherextrahierbare Form. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 812.

2465. ZONDEK (B.). — I. Prolan in den Hypophysenlappen und ein Stiel bei Mensch und Rind. II. Produktion des Prolans in den basophilen Zellen. *Klin. Woch.*, 1933, 12, 22-25.

2466. ZONDEK (B.). — Action of folliculin on reproductive organs of bat during hibernation. *Lancet*, 1933, 225, 1256-1257.

2467. ZONDEK (B.). — Biologie und Chemie der Sexualhormonen. *Naturw.*, 1933, 21, 33-39.

2468. ZONDEK (B.). — Primäre polyhormonale Amenorrhoe mit glandular cystisch-hyperplastischer Schleimhaut. *Act. obsl.*, 1934, 13, 309-314.

- 2469.** ZONDEK (B.). — The formation of the corpus luteum is dependant on the anterior pituitary lobe and not on the maturing ovum. The fertilized ovum and hormones. *J. Physiol.*, 1934, 81, 472-479.
- 2470.** ZONDEK (B.). — The fate of follicular hormone in the living body. *Lancet*, 1934, 227, 356.
- 2471.** ZONDEK (B.). — Mass excretion of oestrogenic hormone in the urine of the stallion. *Nature*, 1934, 133, 209-210.
- 2472.** ZONDEK (B.). — Oestrogenic hormone in the urine of the stallion. *Nature*, 1934, 133, 494.
- 2473.** ZONDEK (B.). — Ueber das Schicksal des Follikelhormons (Follikulin) im Organismus. *Skand. A. Physiol.*, 1934, 70, 133-167.
- 2474.** ZONDEK (B.). — Zur hormonalen Regulierung der Ovarialfunktion. *Wien. med. Woch.*, 1934, 34, 599-601.
- 2475.** ZONDEK (B.). — Perkutan Follikelhormontherapie. *Schw. med. Woch.*, 1935, 65, 1168-1169.
- 2476.** ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (S.). — Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums. *A. Gyn.*, 1925, 127, 250-292.
- 2477.** ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (S.). — Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums. *Klin. Woch.*, 1925, 4, 1388-1390.
- 2478.** ZONDEK (B.) und ASCHHEIM (Z.). — Zur Funktion des Ovarium. III. Die Entstehung des Follikelsafter. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 400-404.
- 2479.** ZONDEK (B.) und ASCHHEIM (S.). — Der Scheidenzyklus der weissen Maus als Testobjekt zum Nachweiss des Ovarialhormons. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 979-985.
- 2480.** ZONDEK (B.) und ASCHHEIM (S.). — Ovarialhormon, Wachstum der Genitalien, sexuelle Fröheife. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 2199-2202.
- 2481.** ZONDEK (B.) und ASCHHEIM (S.). — Ovulation in der Gravidität ausgelöst durch Hypophysenvorderlappenhormon. *Endokr.*, 1928, 1, 10-12.
- 2482.** ZONDEK (B.) und ASCHHEIM (S.). — Das Hormon des Hypophysenvorderlappens ; Darstellung, chemische Eigenschaften, biologische Wirkungen. *Klin. Woch.*, 1928, 7, 831-835.
- 2483.** ZONDEK (B.) und BERBLINGER (W.). — Der Einfluss des weiblichen sexualhormons und der Hypophysenvorderlappenhormone auf die Struktur der Ratten- und Mausehypophyse. *Klin. Woch.*, 1931, 10, 1061-1064.
- 2484.** ZONDEK (B.) und BERNHARDT (H.). — Biologische Prüfung von Ovarialpreparaten. *Klin. Woch.*, 1925, 4, 2001-2002.
- 2485.** ZONDEK (B.) and EULER (H. von). — Follikulinausscheidung in Harn des Kindes, der Frau und des Mannes. Gonadales, extragonadales und placentares Follikulin. Nahrungsaufnahme und Follikulin. *Skand. A. Physiol.*, 1933, 67, 259-264.
- 2486.** ZONDEK (B.) und WOLFF (E.). — Transplantation konservierter menschlicher Ovarien. *Zent. Gyn.*, 1924, 48, 2195-2198.
- 2487.** ZUCKERMAN (S.). — The menstrual cycle of the primates. *Proc. zool. Soc.*, 1930, 2, 691-754.
- 2488.** ZUCKERMAN (S.). — The social life of monkeys and apes. Londres, Kegan Paul, 1932.
- 2489.** ZUCKERMAN (S.). — The comparative physiology of the menstrual cycle. *Brit. med. J.*, 1932, 2, 1093-1097.
- 2490.** ZUCKERMAN (S.). — The preganglionic pathways of the ovarian nerves of the Rhesus Monkey. *Anat. Rec.*, 1934, 58, 43 (suppl.).
- 2491.** ZUCKERMAN (S.). — Variation in the sensibility of different species of monkeys to oestrin. *J. Physiol.*, 1935, 84, 191-195.
- 2492.** ZUCKERMAN (S.). — Effect of oestrone on the primate prostate. *Proc. physiol. Soc.*, in *J. Physiol.*, 1935, 84, 15-16.

2493. ZUCKERMAN (S.). — The menstrual cycle of the primates. VIII. The estrin-withdrawal theory of menstruation. *Proc. roy. Soc.*, 1935 (B), 118, 13-20.
2494. ZUCKERMAN (S.). — The menstrual cycle of primates. IX. The effect of oestrin on the denervated sexual skin. *Proc. roy. Soc.*, 1935 (B), 118, 22-32.
2495. ZUCKERMAN (S.) and MORSE (A., H.). — The experimental production of excessive endometrial hyperplasia. *Surg., Gyn.*, 1935, 61, 15-19.
2496. ZUCKERMAN (S.) and PARKES (A., S.). — The oestrous cycle of the Hamadryas Baboon. *Proc. Physiol. Soc.*, in *J. Physiol.*, 1930, 69, XXXI.
2497. ZUNTZ (L.). — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Kastration und der Oophorindarreicherung auf den Stoffwechsel des Frau. *Z. Geb.*, 1904, 53, 352-360.
2498. ZUNTZ (L.). — Untersuchungen über den Einfluss der Ovarien auf den Stoffwechsel. I. Menstruation und Stoffwechsel. *A. Gyn.*, 1906; 78, 106.
2499. ZUNTZ (L.). — Weitere Untersuchungen über den Einfluss der Ovarien auf den respiratorischen Stoffwechsel. *A. Gyn.*, 1912, 96, 188-203.
2500. ZUPP (B., A.). — Studies of the oestral flow of the pig. *Anat. Rec.*, 1924, 27, 224-225.
-

F. SOULISSE-MARTIN, IMP. - NIORT
